

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD — LYON (I)

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE 1976 - N° 125

**PHARMACOCHEMIE DE QUELQUES DERIVES
CYCLOBUTANQUES A PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES :
EFFETS SUR LA MIGRATION DES LEUCOCYTES**

THÈSE

présentée

devant l'Université Claude Bernard - (Lyon I)

Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques

et soutenue publiquement le 30 septembre 1976

pour l'obtention du Doctorat d'Etat en Pharmacie

par

Madame Marie-Claire DREVON

PRIX CLIN - BYLA - COMAR

Diplômée de Sérologie

Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies de Physiologie

née le 14 Février 1935

à PARIS (XII^e)

29

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON III

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE 1974-75 125

PHARMACOLOGIE DE QUELQUES DÉRIVÉS
CYCLOBUTANIQUE À PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES :
EFFETS SUR LA MIGRATION DES LEUCOCYTES

THÈSE

présentée

devant l'Université Claude Bernard - (Lyon I)

Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques

et soutenant publiquement le 30 septembre 1975

pour l'obtention du Doctorat d'État en Pharmacie

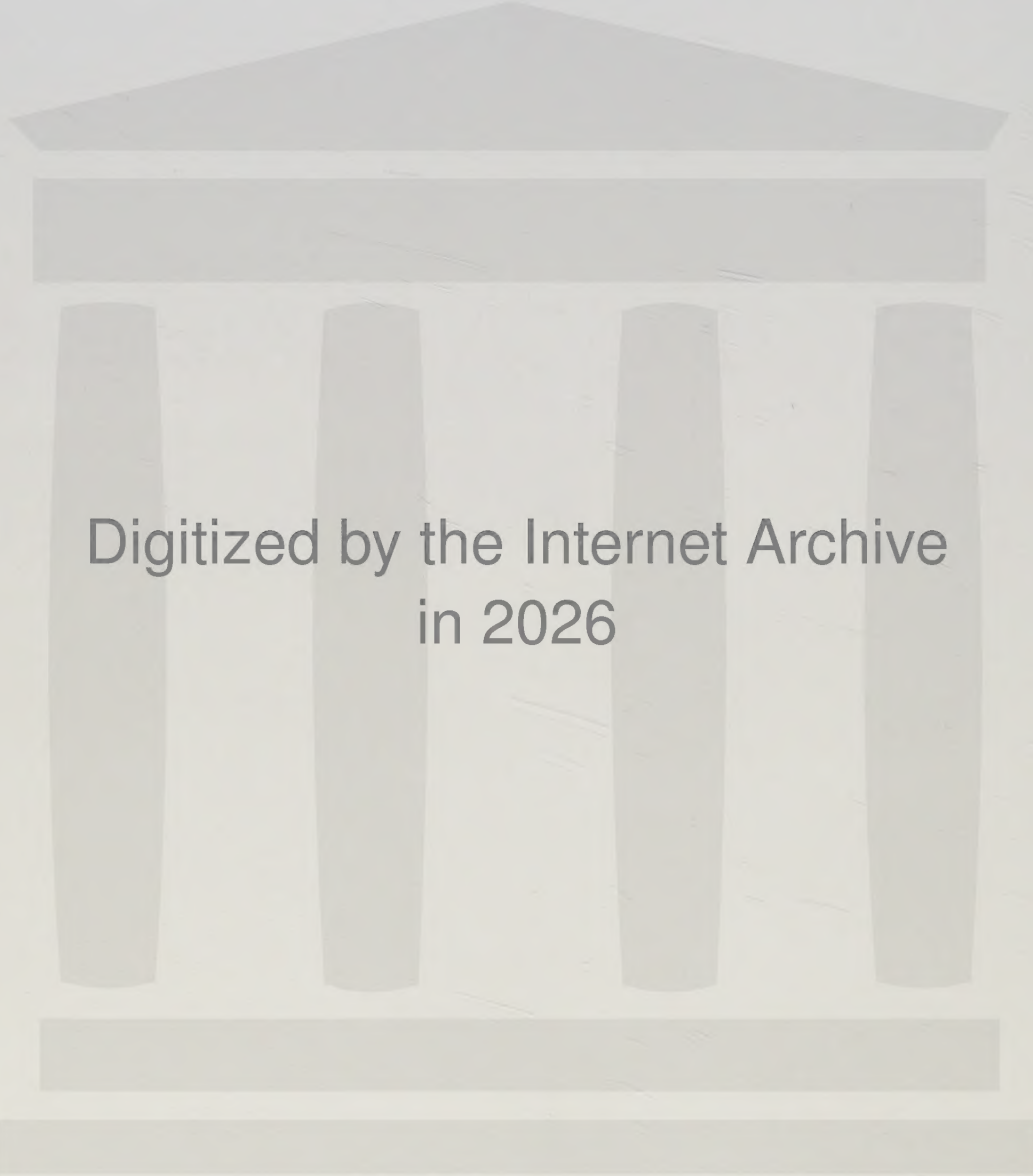
par

Madame Marie-Claire DREYON

PRÉSENTÉE PAR M. LE DOCTEUR

Docteur en Médecine

Titulaire de l'habilitation à diriger des thèses de Pharmacie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554226_0008

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD — LYON (I)

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE 1976 . N° 125

**PHARMACOCHEMIE DE QUELQUES DERIVES
CYCLOBUTANIQUES A PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES :
EFFETS SUR LA MIGRATION DES LEUCOCYTES**

THÈSE

présentée

devant l'Université Claude Bernard - (Lyon I)

Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques

et soutenue publiquement le 30 septembre 1976

pour l'obtention du Doctorat d'Etat en Pharmacie

par

Madame Marie-Claire DREVON

PRIX CLIN - BYLA - COMAR

Diplômée de Sérologie

Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies de Physiologie

née le 14 Février 1935

à PARIS (XII^e)

ANNÉE 1976 - N° 155

PHARMACOCHEMIE DE QUELQUES DÉRIVÉS
CYCLOBUTANIQUES A PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES :
EFFETS SUR LA MIGRATION DES LEUCOCYTES



THÈSE

présentée

devant l'Université Claude Bernard - (Lyon I)
Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 30 septembre 1976
pour l'obtention du Doctorat d'État en Pharmacie

par

Madame Marie-Claire DREYON

PRAT CLIN - BYLA - COMAR

Diplôme de Spécialité

Traité du Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie

née le 14 février 1952

à PARIS (XXI)

PRESIDENT : M. le Professeur D. GERMAIN

PREMIER VICE-PRESIDENT : M. le Professeur ELBAZ

DEUXIEME VICE-PRESIDENT : M. P. PONCET , Maître-Assistant

TROISIEME VICE-PRESIDENT : M. C. BADOR, Etudiant

SECRETAIRE GENERAL DE L'UNIVERSITE : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. Médicale GRANGE-BLANCHE : M. le Docteur B. SALLE, Maître de
Conférences Agrégé

U.E.R. Médicale ALEXIS-CARREL : M. le Professeur C. GIROD

U.E.R. Médicale LYON-NORD : M. le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. Médicale SUD-OUEST : M. le Professeur J. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : M. le Professeur L. ODDOUX.

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : M. A. MORGON, Maître de Conférence
Agrégé.

U.E.R. de Biologie Humaine : M. le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : M. A. MILLON, Professeur d'E.P.S

U.E.R. des Sciences Odontologiques : M. le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : M. le Professeur G. MAURY

U.E.R. de Physique : M. le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : M. le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : M. le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : M. R. FONTANGES, Maître de Conférence
Agrégé

U.E.R. de Physique Nucléaire : M. le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : M. le Professeur J. MATHIEU

I.U.T. 1 : M. le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : M. J. GALLET , Directeur E.N.S.A.M.

Observatoire de LYON : M. le Professeur H.H. BIGAY.

PHARMACOCHEMIE DE QUELQUES DERIVES CYCLOBUTANQUES

A PROPRIETES ANTIINFLAMMATOIRES :

EFFETS SUR LA MIGRATION DES LEUCOCYTES.

Travail réalisé en collaboration entre :

Le LABORATOIRE DE PHARMACOCHEMIE DE L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE
RECHERCHE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE LYON.
(Professeur Barthélémy DREVON)

et

Le LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON ET DU SUD-EST.
(Professeur Maurice CARRAZ).

A Monsieur le Professeur L. ODDOUX
Directeur de l'Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences pharmaceutiques

dont les conseils m'ont précieusement éclairée
pour mon retour à la vie universitaire.

A notre PRESIDENT DE THESE, éminent organicien,
Monsieur le Professeur H. COLLET, qui nous a fait l'honneur
de bien vouloir présider cette thèse , avec l'expression de
ma déférence.

A nos JUGES :

Monsieur le Professeur M. CARRAZ, Directeur de l'Institut Pasteur
de Lyon, qui m'a accueillie dans son service d'Immunologie. Son
intuition et sa grande compétence dans le domaine de la recherche
m'ont judicieusement guidée au cours de ce travail.

Monsieur le Professeur A. BADINAND, Directeur du laboratoire de
Chimie analytique pharmaceutique, dont j'ai repris les cours avec
beaucoup d'intérêt. Il a bien voulu juger notre travail et nous
l'en remercions vivement.

Monsieur le Professeur G. PERES, Directeur du laboratoire de
Physiologie générale et comparée de l'U.E.R. des Sciences physio-
logiques, dont les séminaires et colloques m'ont ouvert beaucoup
d'horizons, avec l'expression de ma reconnaissance respectueuse .

A Madame C. VEYSSEYRÉ, Chef du laboratoire d'Immunologie de l'Institut Pasteur, qui m'a fait part de sa grande expérience , qui a suivi de très près ce travail et m'a toujours prodigué ses encouragements. Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de mon sincère attachement.

A Madame P. VERGNON, chargée des fonctions de Maître de Conférences de Pharmacie chimique, qui m'a aidée très efficacement à plusieurs reprises ne ménageant ni son temps, ni son expérience, ni sa sympathie.

A Monsieur R. GRANGER, Professeur de Chimie organique à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
et à Monsieur GIRARD à qui nous sommes redevables de la synthèse des substances utilisées dans ce travail.

A Monsieur G. DANDRIFOSSE , Professeur de Biochimie générale et comparée de l'Université de Liège, spécialiste des enzymes.

A Monsieur QUAGLIARO, Ingénieur chimiste aux Usines Rhône-Poulenc, et Conseiller de l'enseignement technique, qui m'a utilement rappelé les fondements mathématiques de la statistique.

A tous mes anciens Professeurs de la Faculté de Médecine et Pharmacie.

A tous ceux qui m'ont accueillie et encouragée à l'U.E.R. des Sciences pharmaceutiques, en particulier :

- Les Professeurs Agrégés J. TERRAILLON et J. BRINGUIER,
- Monsieur J. LEGHEAND, Chargé des fonctions de Maître de Conférences,
- Mesdames C. LAHET, M. SINOUE, Maîtres-assistantes,
- Madame Y. COLLET, Assistante,
- Madame C. MARITAN, Assistante,
- Mesdames Y. LHERITIER, S. TRAMZAL,
- Mesdames GIBOZ, BOYER,

pour qui, à des titres divers, j'ai beaucoup de reconnaissance et de sympathie.

A tous ceux qui m'ont accueillie et aidée à l'U.E.R. des Sciences physiologiques.

- Le Professeur J. F. WORBE, qui m'a beaucoup appris,
- Le Professeur J. CHANEL, dont les cours m'ont enthousiasmée,
- Monsieur G. CROUZOUZON, Maître Assistant, patient devant mes difficultés.

A tous ceux qui m'ont accueillie et aidée à l'Institut Pasteur :

- Mesdames N. CONNAN, GASNIER, GUY.
- Mesdemoiselles Y. FROBERT et Cécile VEYSSEYRE, ainsi qu'à Eliette, Michèle, Hélène, Marie-Andrée, qui m'ont fait part de leur expérience des microtechniques.

A Monsieur PICQUART, Professeur à l'école de Kinésithérapie, qui a bien voulu m'autoriser à mettre à contribution ses stagiaires dans son service de Grange-Blanche.

et à tout le personnel du Pavillon I, en particulier Monsieur REVELIN, et les infirmières du service de Monsieur le Professeur A. TRILLAT qui ont pris la relève du Centre de Transfusion sanguine de l'Hôtel-Dieu pour m'assurer des prélèvements sanguins réguliers.

A mon père, le Professeur B. DREVON, dont le bon sens,
la haute culture et l'esprit de synthèse font mon
admiration. Il m'a prodigué ses conseils. Je lui
dédie cette thèse.

A ma mère, au dévouement sans bornes, avec ma gratitude
et toute ma tendresse.

A mes enfants, qui sont ma raison d'être,

A mes frères et soeurs qui en toutes occasions savent
m'aider et me comprendre,

A mes camarades de Faculté,

A tous mes amis.

- INTRODUCTION GENERALE -

Ce travail est consacré à l'étude de quelques antiinflammatoires nouveaux, dérivés de l'acide cyclobutanecarboxylique. Pour tester leur activité, nous avons été conduits à utiliser une technique inspirée des méthodes immunologiques, mettant à profit la mesure de la mobilité des leucocytes humains.

Pour éclairer les raisons de notre recherche, il nous paraît opportun de faire précéder sa partie expérimentale d'un exposé général en deux parties, se rapportant :

1 - au processus inflammatoire auquel ont été consacrés des travaux récents, de portée considérable, dont la connaissance est nécessaire à la compréhension des problèmes chimio-thérapeutiques à résoudre,

2 - à la chimie des antiinflammatoires, actuellement en plein essor. Le lecteur sera probablement surpris de l'abondance des termes techniques, nécessairement empruntés aux disciplines chimiques, immunologiques et histologiques. Pour faciliter la compréhension de ces termes nous avons fait figurer page 150 un lexique donnant ces définitions nécessaires. C'est à ce lexique que renvoie le signe $\triangle$ placé immédiatement à la suite du terme (ou du sigle) qui nécessite une définition précise.

Le plan général du travail est le suivant :

— PLAN GENERAL —

Introduction générale

Plan général

PREMIERE PARTIE : BIBLIOGRAPHIE

A - L'inflammation, le processus inflammatoire

I - Introduction

I.1 - Définition

I.2 - Etiologie de l'inflammation

I.3 - Données majeures

II - Mécanismes contrôlant les modalités de la réponse
tissulaire

II.1 - Les lysosomes

II.1.1 - Définition - Généralités

II.1.2 - Lysosomes des granulocytes

II.1.2.1 - Effets favorables

II.1.2.2 - Effets défavorables

II.1.3 - Lysosomes des mononucléaires

Monocytes

Mastocytes

Lymphocytes

Facteurs libérés

II.2 - Les médiateurs chimiques

II.2.1 - Bradykinine

II.2.2 - Histamine

II.2.3 - Sérotonine

II.2.4 - SRS-A

II.2.5 - AIPF

II.3 - Les prostaglandines

II.3.1 - Effets proinflammatoires

II.3.2 - Effets antiinflammatoires

II.3.3 - Schéma d'action des prostaglandines et
commentaires

II.3.4 - Rôle du système des nucléotides cycliques.

II.4 - Facteur XII Hageman

II.4.1 - Son rôle

II.4.2 - Circonstances de son activation

II.5 - Système du complément sérique

II.5.1 - Définition

II.5.2 - Action du complément par ses différentes fractions

B - Les leucocytes dans l'étude de l'inflammation

I - Les leucocytes - Généralités

I.1 - Cellules blanches circulantes du sang

I.2 - Cellules du tissu conjonctif

II - La migration leucocytaire

II.1 - Facteurs influençant la mobilité des leucocytes

II.2 - Techniques d'étude de la mobilité leucocytaire

II.3 - Mobilité spontanée et chimiotaxie

II.4 - Migrations cellulaires au niveau des tissus

II.5 - Influence d'origine immunologique ; effets de médicaments antiinflammatoires

II.5.1 - Cas des corticoïdes

II.5.2 - Cas des salicylés

C - Chimie des antiinflammatoires

I - Classification

II - Structures antiinflammatoires

III - Orientation des recherches chimiques actuelles

III.1 - Relations structure-activité

III.2 - Distances interatomiques et "modèles" de sites

III.3 - Structures potentiellement actives

DEUXIEME PARTIE : RECHERCHES PERSONNELLES

Considérations ayant motivé les recherches

I - Chimie des antiinflammatoires cyclobutaniques

I.1 - Structures-synthèses

I.2 - Composés étudiés

- II - Mesure in vitro de l'activité antiinflammatoire
 - II.1 - Origines de la technique proposée
 - II.2 - Description, fiche technique
 - II.3 - Résultats - Tableaux et graphiques
 - II.4 - Etude statistique des résultats
- III - Cas particulier de l'ester phénolique cyclobutane carboxylique de l'acide salicylique
- IV - Problème de l'inversion d'action possible de l'acide acétylsalicylique
- V - Mesure in vivo de l'activité antiinflammatoire
 - V.1 - Méthodes utilisables
 - V.II - Résultats de l'étude de l'oedème à la carragénine
- VI - Discussion générale des résultats et conclusions
 - VI.1 - Discussion
 - VI.2 - Conclusion

Annexe :

- A - Liste des structures chimiques des médicaments antiinflammatoires
 - I - Remarques préliminaires
 - I.1 - Sur les D.C. - D.C.I. l'Index Nominum
 - I.2 - Distinction antiinflammatoire, antipyrétique et analgésique
 - II - Molécules antiinflammatoires
 - II.1 - Médicaments inscrits à l'Index Nominum
 - II.2 - Liste complémentaire
- B - Définition de quelques termes et sigles utilisés dans ce travail.

Bibliographie.

Table des matières.

P R E M I E R E P A R T I E

BIBLIOGRAPHIE

A - L'inflammation - Le processus inflammatoire

I - Introduction

II - Mécanismes contrôlant les modalités de la réponse tissulaire

- II.1 - Les lysosomes
- II.2 - Les médiateurs chimiques
- II.3 - Les prostaglandines
- II.4 - Le facteur XII Hageman
- II.5 - Le système du complément

B - Les leucocytes dans l'étude de l'inflammation

I - Les leucocytes - Généralités

- I.1 - Cellules blanches circulantes du sang
- I.2 - Cellules du tissu conjonctif

II - La migration leucocytaire

- II.1 - Facteurs influençant la mobilité des leucocytes
- II.2 - Techniques d'étude de la mobilité leucocytaire
- II.3 - Mobilité spontanée et chimiotaxie
- II.4 - Migrations cellulaires au niveau des tissus
- II.5 - Inflammation d'origine immunologique ; effets de certains médicaments antiinflammatoires

C - La chimie des antiinflammatoires

I - Classification

II - Structures antiinflammatoires

III - Orientation des recherches chimiques actuelles

A - L'INFLAMMATION - LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE

I - INTRODUCTION

I.1 - Définition

L'inflammation se définit encore de nos jours par un ensemble de manifestations qui la caractérisent : rougeur et tuméfaction, chaleur et douleur. On le répète depuis CELSUS⁽¹⁾ : GALIEN n'a fait qu'ajouter, en l'an 176 de notre ère, la notion de "perte de fonction". Les modernes parlent de "réaction locale non spécifique à une action irritante, elle-même non spécifique". Nous étudierons successivement :

- 1) Les phénomènes cellulaires,
- 2) Les phénomènes humoraux (dont on connaît quelques-uns des médiateurs chimiques),
- 3) les réactions immunitaires, conséquences des phénomènes cellulaires et humoraux.

C'est cet ordre que nous adopterons pour exposer les détails de mécanismes complexes, étroitement imbriqués, et que l'on peut d'ailleurs regrouper d'une autre façon, en distinguant une "phase primitive", une "phase secondaire" et enfin une "phase d'état", souvent hélas permanente.

I.2 - Etiologie de l'inflammation

Les causes de l'inflammation peuvent être apparentes ou inapparentes :

- les causes apparentes peuvent être : une bactérie, une substance chimique, l'introduction d'un tissu étranger, une altération cellulaire, une infection (d'origine bactérienne, virale, mycosique,

(1) "Notae vero inflammationis Sunt quator : rubor et tumor, cum calore et dolore".

parasitaire) , des traumatismes, des agressions de toutes sortes (thermiques, par radiations, par substances chimiques ou médicamenteuses), des altérations tissulaires (néoplasies en particulier), des états d'ischémie^a tissulaire, etc...

- les causes inapparentes, du moins à l'observation courante, sont, elles aussi, diverses : perturbations cellulaires, tissulaires, vasculaires, métaboliques , mise en route d'un processus de défense immunitaire vis-à-vis d'un antigène^a ou d'un autoantigène^a , anaphyllaxie^a , réaction d'Arthus^a , hypersensibilité tuberculinique (ou retardée), maladie sérique^a , maladie autoimmune^a , rejet de greffes, etc... (32, 12).

Les causes ci-dessus énumérées sont désignées sous le nom générique de "stimuli phlogogènes"^a terme signifiant qu'ils ont provoqué l'inflammation⁽¹⁾.

I.3 - A travers une grande diversité, nous tenterons de dégager quelques données majeures sur les mécanismes qui contrôlent les modalités de la réponse tissulaire notamment :

- les lysosomes,
- les médiateurs vasoactifs,
- les prostaglandines,
- le facteur Hageman (Facteur XII) ,
- le système du complément sérique .

(1) Dans les publications anciennes, on rencontre souvent le terme "anti-phlogistique", de même origine étymologique que le mot "phlogogène", de $\phi\lambda\omicron\xi$ = flamme et $\gamma\acute{\epsilon}\nu\nu\alpha\gamma$ = engendrer (117). Nous entendons par "systèmes phlogogènes", tous les processus biologiques, cellulaires et humoraux qui sont responsables des lésions ; que l'inflammation soit aiguë ou chronique, qu'elle soit la manifestation d'une hypersensibilité immédiate ou retardée.

Le terme "antiinflammatoire" est actuellement préféré (90), mais les termes "antirhumatismal" et "antiarthritique" sont à peu près équivalents, du moins dans le langage courant.

Le plus souvent, les systèmes "phlogogènes" sont en même temps "algogènes" (de $\alpha\lambda\gamma\omicron\varsigma$ = douleur et $\gamma\acute{\epsilon}\nu\nu\alpha\gamma$ = engendrer) car ils provoquent la douleur, manifestation la plus générale et la plus redoutée de l'inflammation.

II - MECANISMES CONTROLANT LES MODALITES DE LA REPONSE TISSULAIRE

II.1 - Les lysosomes

Décrits par DE DUVE (67), les lysosomes sont définis comme des "organites cytoplasmiques de morphologie variable, limités par une membrane simple et contenant des enzymes qui jouent un rôle essentiel dans la digestion intracellulaire et dans l'autolyse de la cellule".

Des examens au microscope électronique, complétés par des études biochimiques, ont permis de décrire quatre types de lysosomes selon leur activité fonctionnelle :

- lysosome primaire ou granule de stockage,
- lysosome secondaire ou phagolysosome^a,
- vacuole autophagique,
- corps résiduel lysosomal.

Le rôle essentiel de ces lysosomes est de dégrader et de digérer diverses substances extra et intracellulaires, soit par endocytose^a, soit après autolyse de la cellule, soit par résorption des particules altérées ou sénescents de toutes origines. Ces fonctions de lysosomes sont assurées par un équipement enzymatique particulièrement riche. Parmi ces enzymes nous trouvons essentiellement :

- protéases : ribonucléase acide, désoxyribonucléase acide,
- protéases et peptidases : cathepsines A - B - C - D, collagénases, arylamidase...
- phosphatases : phosphatases acides, phosphodiesterases,
- hydrolases : hydrolysant les chaînes hydrocarbonées des glucoprotéines et des glucolipides : Bétaglucosidases, Bétagalactosidases, sialidases...
- enzymes dégradant les glucose-amino-glycanes : lysosyme^c, hyaluronidase, Bétaglycuronidase,
- enzymes dégradant les lipides: phospholipases, estérases, glucocérébrosidases...,
- enzymes activatrices de peptides, au rang desquels il faut placer le plasminogène, le bradykininogène, les "kininogènes".

En l'absence de stimuli^o, l'activité lytique des enzymes ne se manifeste pas.

Par contre dès que se produit une agression, de quelque nature qu'elle soit, l'endocytose^a intervient, conduisant à la fragilisation⁽¹⁾ (on parle parfois d'activation)⁽¹⁾. Les lysosomes de toutes les cellules concernées, à savoir :

- cellules bordantes de la synoviale^o,
- cellules du cartilage,
- cellules de l'endothélium des capillaires,
- macrophages fixes ou mobiles,
- polynucléaires du sang circulant, etc...

Les lysosomes primaires adhèrent à la vacuole de digestion (phagosome^a), la perméabilité de la membrane lysosomale, se trouve profondément modifiée et les enzymes qui se trouvent à l'intérieur du lysosome diffusent dans la phagosome, tandis que les substrats de ces enzymes y pénètrent. Alors, grâce aux multiples enzymes citées plus haut, phagolysosomes et vacuoles autophagiques deviennent les lieux de digestion des particules extra ou intracellulaires.

L'agression à l'origine de ces phénomènes (le "stimulus") peut être le fait

- . de corps microbiens (microorganismes divers),
- . de toxines microbiennes,
- . de microcristaux notamment d'urate de sodium dans la goutte (69 , 224),
- . de complexes immunologiques (57 , 58 , 59 , 211).

Nous décrivons ci-dessous plus en détail ces différentes éventualités. Il convient de noter que les véritables responsables du déclenchement de l'inflammation peuvent être :

- a) soit les enzymes libérées elles-mêmes,
- b) soit les produits issus de l'activité de ces enzymes (que cette activité se manifeste sur les cellules du cartilage synovial ou sur les granulations des mastocytes),

(1) Les termes fragilisation et activation peuvent paraître contradictoires : en fait, c'est bien parce qu'ils ont été fragilisés que les enzymes libèrent leurs enzymes activées, d'où le terme d'activation.

c) soit les anticorps nés de la réaction de l'organisme aux produits de dégradation fonctionnant comme antigènes.

Cette triple éventualité appelle quelques commentaires .

Comme on le voit, dans la phase initiale de l'inflammation le phénomène capital est la fragilisation des lysosomes, quelle que soit la nature et l'origine des cellules qui les contiennent ⁽¹⁾.

Nous voudrions distinguer parmi les lysosomes responsables

- ceux provenant des granulocytes,
- ceux provenant des monocytes .

- Lysosomes des granulocytes

Les polynucléaires ou granulocytes sont reconnus comme les éléments cellulaires les plus actifs pendant les premières heures de la réaction inflammatoire (69). Les phénomènes initiaux (constitution d'une vacuole de phagocytose, élaboration du phagosome^a, accolement des lysosomes au phagosome, diffusion des enzymes) se déroulent comme décrits plus haut. Ils aboutissent à ce qui a été appelé la "dégranulation" du polynucléaire (118). Mais les produits issus de la dégranulation peuvent avoir :

- soit un effet favorable : on envisage alors le phénomène comme une réaction de défense de l'organisme
- soit un effet défavorable : inflammation considérée comme une agression.

Effets favorables :

a) Si l'agent responsable de l'agression est un microorganisme, celui-ci est tué, puis digéré (56). Le système bactéricide ainsi réalisé est constitué par une enzyme contenue dans les granulations du polynucléaire, la myéloperoxydase^b (232 , 266). Simultanément se trouvent élaborées des substances pyrétogènes^c qui expliquent la fièvre (207), phénomène considéré lui-même comme favorable, en particulier parce qu'il contribue à accroître la formation d'interféron^d, facteur essentiel de la lutte contre les

(1) De nombreux médicaments, tels l'acide acétylsalicylique, la phénylbutazone, l'indométacine, les glucocorticoïdes, et des acides cycliques insaturés à longue chaîne (prostaglandine E1 entre autres, 68) sont maintenant connus pour leur propriété de stabiliser la membrane lysosomale (10, 68, 88 , 116, 154, 244, 245)
Ce phénomène de stabilisation a été proposé comme base rationnelle d'une classification pharmacologique des antiinflammatoires (68)

virus (32, 108) . La "digestion" du microorganisme infectant est facilitée par des modifications locales du pH, dues à une surproduction d'acide lactique (93). A leur tour, ces modifications influent sur la microcirculation locale, favorisent la dilatation des capillaires et accroissent leur perméabilité (12).

b) Lorsque l'agent agresseur est une levure ou si le sujet a été traité par un médicament immunosuppresseur ², le pouvoir phagocytaire du polynucléaire se trouve renforcé, devenant plus important que celui des macrophages ² eux-mêmes (133). Par ailleurs les enzymes libérées par les lysosomes peuvent transformer en produits hautement toxiques certains constituants intracellulaires. Ce sont des effets défavorables.

Effets défavorables :

Lorsque les polynucléaires se trouvent en quelque sorte "débordés dans leur tâche", leur destruction au cours de la lutte contre l'agent causal libère massivement dans les tissus environnants les enzymes que contiennent leurs lysosomes, et ce sont ces enzymes qui deviennent responsables des désordres observés. Mais certaines substances telles que les microcristaux intraarticulaires d'urate de sodium, responsables de poussées inflammatoires de goutte (224), ne sont pas digestibles; la libération d'enzymes ne s'accompagne pas de la destruction du stimulus. Dans ce cas l'agent causal est rejeté par exocytose (²) en même temps que les enzymes elles-mêmes. Or ces enzymes peuvent être nécrosantes et, d'autre part, elles se sont révélées dans de nombreux cas comme des activateurs de systèmes biologiques hautement phlogogènes (médiateurs vasoactifs, complément sérique, facteur XII Hageman, facteurs de coagulation ou de fibrinolyse). Les polynucléaires du stade primaire (68,140) deviennent alors, après dégranulation (²) les premiers éléments sanguins susceptibles d'intervenir dans les altérations cellulaires et tissulaires de l'inflammation (218). Au point que si l'on prévient l'accumulation des polynucléaires dans les tissus, on note une nette réduction des lésions ; on parle alors de "réactions tissulaires polynucléaires-dépendantes" (125).

Plus encore, les substances libérées par la lyse des polynucléaires peuvent fonctionner comme antigènes², générateurs de "complexes immuns"² qui se déposent le long des parois vasculaires (58) et activent

comme nous le verrons plus loin, le système du complément. Cette activation est responsable, elle aussi, de la réaction inflammatoire. Là encore, la diminution du nombre de polynucléaires circulants, sous l'effet notamment de l'indométhacine⁽¹⁾ (181), réduit de façon marquée les dégâts tissulaires (60).

Les exemples classiques d'affections dépendant de la formation de ces complexes immuns sont ceux de la glomérulonéphrite aiguë^a, du syndrome artéritique de la maladie sérique^b, de la vascularite du phénomène d'Arthus^a (32 , 58 , 119).

Les polynucléaires, par le biais de leurs lysosomès, ont donc une responsabilité incontestable dans le déclenchement des accidents inflammatoires. J. MIGNE (157) en a dressé un tableau que nous reproduisons ci-dessous:

QUELQUES SUBSTANCES, LOCALISÉES AU NIVEAU DES LYSOSOMES DES POLYNUCLÉAIRES, D'ACTIVITÉ « PHLOGOGÈNE » INDUCIBLE.			
SUBSTANCE	PRINCIPALE ACTION		
1. — Histamine	vaso-dilatation	9. — Leucoprotéase	protéolyse - attaque la basale vasculaire à pH neutre
2. — Facteur de dégranulation des mastocytes (MCF)*	libération d'histamine	10. — Collagénase	clivage de la molécule de collagène - destruction du tissu conjonctif
3. — SRS-A**	stimulation muscle lisse	11. — Elastase	dégradation de l'élastine, attaque les mucopolysaccharides du cartilage et la basale des vaisseaux
4. — Kininogénases	activateurs du système bradykinine	12. — Mucopolysaccharidase	destruction de la substance fondamentale du cartilage
5. — Facteur pyrétogène	fièvre d'où vaso-dilatation	13. — Facteur anti-héparine	facteurs pro-coagulants
6. — Facteur chimiotactique	migration des monocytes	14. — Facteur précipitant des complexes solubles de monomères de fibrine	
7. — Estérases chimiotactiques	migration des leucocytes par clivage de C'3 et à partir de C'5	15. — Activateur du plasminogène	facteur pro-fibrinolytique
8. — Cathepsines acides	protéolyse - attaquent la basale vasculaire à pH acide	* MCF : mastocytolytic factor ** SRS-A : slow reacting substance of anaphylaxis	

(1) dans les ouvrages consultés nous avons trouvé deux orthographes possibles : Indométhacine et Indométacine (en anglais : "Indomethacin").

Parmi les enzymes lysosomales énumérées dans ce tableau certaines ont été retrouvées dans les arthrites expérimentales du lapin (80,101, 193) et dans le liquide synovial de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (ce qui justifie l'utilisation d'inhibiteurs d'enzymes en rhumatologie (200)).

D'autre part, des injections intra-articulaires répétées de fractions lysosomales de polynucléaires induisent chez le lapin une synovite proliférative avec érosion du cartilage et formation d'un tissu inflammatoire granuleux : (granulome^s synovial) recouvrant peu à peu le cartilage articulaire (259). On donne le nom de "pannus"⁽²⁾ à cette prolifération pathologique typique de l'inflammation.

Pour terminer cet examen du rôle "polyvalent" du granulocyte nous examinerons brièvement les effets des substances lysosomales granulocytaires sur un phénomène annexe, bien connu des immunologistes, et sur lequel nous reviendrons plus loin (p. 41) : la migration des leucocytes.

La fragilisation des lysosomes granulocytaires et la diffusion des estérases lysosomales qu'ils contiennent, augmentent l'afflux des leucocytes au niveau du foyer inflammatoire. On a d'ailleurs décrit un facteur activant cette migration (12). Cet effet, que l'on attribue à un phénomène de chimiotactisme ⁽²⁾ est intense. Il n'est d'ailleurs pas le fait des seules estérases des lysosomes des granulocytes. Les produits de dégradation du collagène ou de la fibrine ont, eux aussi, un effet sur la migration leucocytaire ainsi que sur l'augmentation de la perméabilité capillaire. Nous parlions au début de cet exposé de la complexité et de l'interdépendance de tous les phénomènes liés à la réaction inflammatoire ; nous en avons ici un exemple typique.

- Lysosomes des mononucléaires

C'est le second cas particulier que nous nous sommes proposés d'examiner (voir p. 10).

. Le cas des lysosomes des monocytes est intéressant, car il se rapporte non plus à la phase primitive de l'inflammation mais à la phase dite secondaire (68). Tout se passe en effet comme si les mononucléaires assuraient le relai des polynucléaires (ou granulocytes) dans l'évolution du processus vers un état inflammatoire chronique de nature immunologique , on trouvera p. 39 (1) un rappel de la classification et de la terminologie des éléments blancs du sang, parmi lesquels se situent les mononucléaires . Les lysosomes des mononucléaires sont "actifs" tout comme ceux des granulocytes et leur fragilisation libère des enzymes de même type.

. Les mastocytes répandus dans le tissu conjonctif et près des capillaires (218) contiennent, dans leurs lysosomes, outre des protéases et des phosphatases, un complexe inactif d'histamine et d'héparine, dont la destruction libère l'histamine, un des médiateurs chimiques que nous étudierons dans le paragraphe suivant (p. 18 & II).

. Certains des lymphocytes, nés dans la moelle, migrent vers le thymus où ils subissent une "différentiation antigénique" qui est un des phénomènes les plus importants qu'étudie l'immunologie (12, 241).) Au terme de cette maturation par l'intermédiaire du facteur thymique ^a (2, 139) ils sont devenus "immunocompétents" c'est-à-dire capables de "reconnaître" certains antigènes. Ils passent alors dans la circulation, et lorsqu'ils rencontrent l'antigène qu'ils ont compétence à reconnaître, ils subissent une transformation lymphoblastique ^a et évoluent vers une forme de lymphocytes "spécifiquement sensibilisés" (118, 206, 246). A l'occasion de chaque nouveau contact avec l'antigène ces lymphocytes sensibilisés deviennent plus riches en lysosomes que les lymphocytes non sensibilisés et sont capables de libérer plusieurs médiateurs chimiques (157) .

- Médiateurs directement nocifs sur les cellules, tels le facteur cytotoxique ^(a) et le facteur d'inhibition de la synthèse d'ADN ^a

- Médiateurs agissant d'abord sur les monocytes , à savoir :

. facteur chimiotactique favorisant l'attraction du monocyte par le lymphocyte, puis son aggrégation au lymphocyte,

• facteur inhibiteur de la migration des monocytes qui s'immobilisent, adhèrent alors à l'endothélium vasculaire et se transforment en macrophages capables de pénétrer dans la paroi vasculaire et d'y déverser leurs enzymes lysosomales.

Des expériences in vitro montrent que les cellules lymphoïdes stimulées libèrent des facteurs qui augmentent la quantité d'enzymes lysosomales des polynucléaires et des mononucléaires maintenus en culture d'où elles peuvent être libérées en grande quantité dans le milieu (174).

Ainsi, à partir de granulocytes d'une part, des monocytes d'autre part, se sont constitués des "stocks lysosomaux " dont les uns vont figurer au rang des médiateurs chimiques de l'inflammation et les autres au rang des facteurs immunitaires à cette même inflammation. Il convient d'examiner en détail cette double éventualité en étudiant maintenant :

- les médiateurs chimiques
- le facteur XII
- les prostaglandines
- le système du complément.

II.2 - Les médiateurs chimiques

A l'origine, un médiateur chimique était une "substance élaborée et mise en liberté lors de la stimulation d'une fibre nerveuse et qui , lorsqu'elle entre en contact avec une cellule dite "effectrice", musculaire, ou glandulaire, entraîne une réponse de cette cellule".

Pour qu'une substance chimique mérite, au sens strict, le nom de "médiateur", il faut encore qu'elle soit susceptible d'être rapidement détruite (généralement par une action enzymatique) au contact de "récepteurs spécifiques" de la cellule sur laquelle elle agit. C'est le cas classique des amines vasopressives dérivées de la phényléthylamine dans l'excitation des nerfs adrénergiques ou de l'acétylcholine dans le cas des nerfs ou terminaisons nerveuses dites - pour cette raison - cholinergiques (parasympathiques).

Les médiateurs de l'inflammation exercent leur action sur les cellules du système vasculaire. On parle alors de médiateurs vasoactifs. On distingue **ess**entiellement :

- 1) les kinines, en particulier la bradykinine,
- 2) l'histamine,
- 3) la sérotonine,
- 4) la substance à réaction lente de l'anaphylaxie = SRS-A^o ("slow reactive substance of Anaphylaxis"),
- 5) le facteur "promouvant l'inflammation anaphylactique" = A.I.P.F.^o

Selon la définition donnée ci-dessus, seules la bradykinine l'histamine et la sérotonine sont de véritables médiateurs "chimiques". Le terme est discutable pour la SRS-A^o et le A.I.P.F.^o dans la mesure où leur constitution ne nous est pas encore exactement connue. On peut se poser la question de l'importance respective des médiateurs vasoactifs de l'inflammation. Il ne paraît pas douteux qu'entre les médiateurs proprement dits, ce sont les kinines, beaucoup moins anciennement connues que l'histamine et la sérotonine qui l'emportent. L'ordre historique ne serait donc maintenu que par tradition. Nous préférons en ce qui nous concerne parler d'abord des kinines et notamment de la substance la mieux connue du groupe, la bradykinine.

II.2.1 - Bradykinine

Quinze fois plus active que l'histamine (87) et pour cette raison considérée comme le médiateur vasoactif le plus puissant de l'inflammation, la bradykinine est un des polypeptides vasodilatateurs du groupe des kinines, auxquels appartiennent notamment :

- un nonapeptide : la CALLIDINE I ou BRADYKININE proprement dite,
- deux décapeptides: la CALLIDINE II ou lysylbradykinine,
la CALLIDINE III ou Méthionyl-lysyl
bradykinine.

La libération de ces callidines se fait par voie enzymatique à partir d'une alpha 3 globuline plasmatique, le callidinogène (où bradykininogène). L'enzyme responsable est la callicréine dont il existe une

forme plasmatique circulante et une forme tissulaire fixe. Parmi les nombreux activateurs du kallidinogène figure, en première place, une protéine plasmatique : le facteur XII Hageman (1).

Le facteur XII Hageman intervient, on le sait, dans les premiers temps de la voie endogène de la coagulation sanguine, en "s'activant" lui-même au contact d'une surface non mouillable (verre ou endothélium vasculaire altéré); c'est pour cette raison qu'on donne parfois au facteur Hageman le nom de facteur de contact. Notons que l'injection intradermique de kaolin (utilisé pour provoquer une inflammation expérimentale) est un remarquable activateur du facteur XII Hageman. Dans l'organisme, l'activation du facteur Hageman est une conséquence des altérations dans le détail desquelles nous n'entrerons pas ici. Il nous paraît plus important de rappeler les effets de la libération de la bradykinine (7, 227, 258).

- vasodilatation et stase capillaire, responsables de la rougeur,
- hypervascularisation accompagnée de la sensation de chaleur,
- oedème² ("tumeur") par augmentation de la perméabilité vasculaire,
- ischémie (2) conséquence de la stase vasculaire, déclenchant la douleur,
- augmentation de l'adhérence des leucocytes aux parois vasculaires favorisant leur diapédèse (2).

La bradykinine existe normalement sous une forme inactive, le bradykininogène, qui serait d'origine hépatique. Quant à la callicréine, enzyme responsable de l'"activation" du bradykininogène, elle existe elle aussi sous forme inactive (callicreïnogène) dans le plasma, l'urine, les tissus glandulaires et les polynucléaires.

La bradykinine, formée en permanence, ne se maintient en fait dans la circulation, que quelques secondes : elle est rapidement inactivée par une carboxypeptidase plasmatique, qui en détache une molécule d'arginine, ou par d'autres "kininases" qui en séparent un dipeptide formé d'arginine et de phénylalanine (157). Notons que la chymotrypsine que l'on retrouve parmi les médicaments classiques de l'inflammation, possède, elle aussi une activité "kininase".

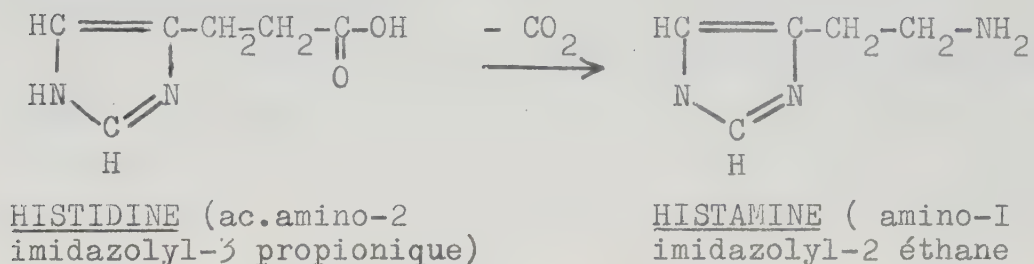
(1) Outre le facteur XII Hageman figurent parmi les activateurs du kallidinogène, les peptides résultant de l'action de la thrombine sur le fibrinogène ceux provenant de la transformation du plasminogène en plasmine ainsi que les produits de la lyse des lysosomes des macrophages en diapédèse. Leur étude sortirait du cadre de cet exposé.

Il ne paraît pas douteux depuis les travaux de MENKIN (155) que les exsudats inflammatoires renferment d'autres substances du type de la bradykinine, et dont les effets sont similaires. Le "facteur de MENKIN" (155) a été retrouvé dans le liquide synovial au cours de phénomènes arthritiques aigus (128, 158).

II.2.2 - Histamine

C'est le médiateur chimique le plus connu, provenant de la décarboxylation enzymatique de l'histidine, aminoacide de structure indolique (129,141) :

Figure 1 : Histamine



L'histamine se rencontre principalement au niveau des mastocytes et des cellules de nature histocytaires Δ , situées dans la membrane basale de la paroi de certains capillaires, étroitement accolés à leur endothélium (on donne à ces cellules le nom de péricytes Δ). L'histamine n'y est d'ailleurs pas libre, mais associée à l'héparine (anticoagulant antithrombinique de nature aminoglucidique) en un complexe inactif. L'histamine existe également dans le foie, les poumons, la peau, les hématies les plaquettes, les leucocytes (32 , 110 , 115 , 202 , 221). Pour jouer son rôle phlogogène (Δ), l'histamine doit être libérée (on dit aussi "activée") ; elle exerce alors son action en relâchant le tonus des artérioles et des sphincters précapillaires et en contractant les veinules efférentes du tissu concerné.

Les conséquences de la stase capillaire déterminée par la libération d'histamine sont multiples :

- élévation de la pression à l'intérieur du capillaire,
- augmentation de sa perméabilité,
- fuite du plasma vers les espaces lacunaires, provoquant l'oedème^a,
- extravasation du sang en dehors des capillaires, particulièrement visible au niveau de la peau et des muqueuses (purpura^o). Ce phénomène est aggravé par la libération concomittante d'héparine anticoagulante, à partir du complexe inactif⁽¹⁾
- gonflement de la membrane basale du capillaire, avec rupture du lien entre les cellules et l'endothélium, facilitant la diapédèse^a des éléments blancs du sang.

La membrane des mastocytes^a, des péricytes^a, et des leucocytes peut être rendue plus fragile par divers facteurs qui entraînent la libération d'histamine :

a) Cette libération peut être le fait d'une des enzymes protéolytiques cationiques libérées par l'éclatement des lysosomes : cette enzyme est le facteur de dégranulation des mastocytes ou "mastocytolytic factor" = M.C.F.^a Ce facteur conserve son pouvoir de fragiliser les granulocytes neutrophiles présents dans les exsudats même lorsqu'elle a diffusé, après rupture des lysosomes, dans le tissu conjonctif. Les granulocytes circulants "activés" par la présence de complexes antigène-anticorps^a insolubles (12,157), ou la présence de toxines bactériennes, sont également sensibles à l'action du MCF.

b) La plasmine⁽²⁾ peut également faciliter la libération des protéases des lysosomes et donc entraîner la scission du complexe histamine-héparine. Nous ne pouvons entrer dans le détail de tous les mécanismes de la libération d'histamine ; il nous faut cependant insister sur ceux qui sont de nature immunologique et au rang desquels nous mentionnerons le complément, les anticorps^a et l'AMP cyclique^(a).

(1) Paradoxalement l'héparine est mentionnée dans divers ouvrages de thérapeutique, parmi les médicaments antiinflammatoires (114 bis, 139 bis) voir annexe (n°152).

(2) On sait que c'est par l'intermédiaire des activateurs de la fibrinolyse que les lysosomes activés transforment le plasminogène en plasmine.

c) Complément

Le système du complément sérique paraît être le vrai médiateur de la libération d'histamine. Le mécanisme de son action, familier aux immunologistes sera revu plus en détail paragraphe II.5 p34 en particulier "la plasmine"⁽¹⁾ libère une C1-estérase, à partir de la fraction C1 du complément. La C1 estérase, associée aux fractions C2 et C4 scinde la fraction C3 en plusieurs fragments dont l'un est l'anaphylatoxine², qui se fixe sur la membrane des mastocytes et en provoque la dégranulation ³ avec libération d'histamine.

La fraction C5 du complément, directement activable par les complexes immuns⁴ (157) serait également capable de libérer l'histamine de son association avec l'héparine (12).

d) Anticorps

Les immunoglobulines IgE², anticorps présents dans le sérum de sujets allergiques, lorsqu'elles sont mélangées à l'antigène qui leur a donné naissance, sont capables - le mélange étant injecté par voie hypodermique - de provoquer une réaction inflammatoire avec oedème⁵. C'est le "complexe immun" formé qui est responsable de la libération d'histamine (122, 123).

e) AMP cyclique

L'activation de l'histamine par les complexes immuns antigène-anticorps IgE est régie par la teneur de la cellule en adénosine monophosphate cyclique (233).

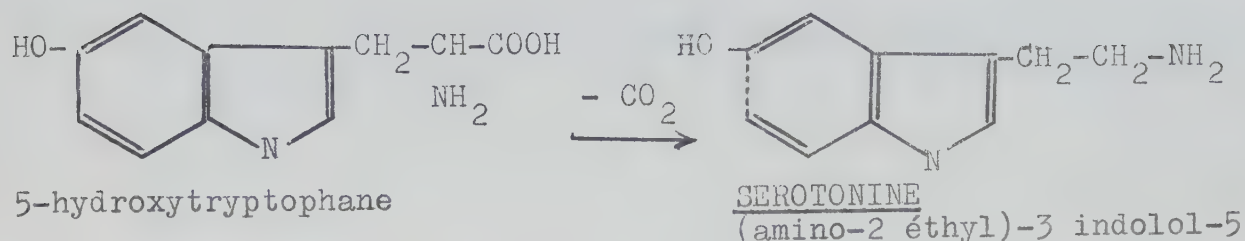
Certains effets pharmacodynamiques de l'action des médicaments adrénergiques s'expliquent par cette intervention : les médicaments alpha adrénergiques qui diminuent la concentration en AMP cyclique de la cellule, augmentent la libération d'histamine ; les bêta-adrénergiques agissent de façon opposée (11, 72, 73, 74, 106, 253).

II.2.3 - Sérotonine (5 hydroxytryptamine)

Elle est, comme l'histamine, de structure indolique. On sait qu'elle est produite par décarboxylation enzymatique du 5 hydroxytryptophane (129,141).

(1) - (Voir note 2 page précédente.

Figure 2 : Sérotonine (5 hydroxytryptamine)



La sérotonine est un vasoconstricteur des veines et son action, au niveau des capillaires, se manifeste par une stase sanguine avec dilatation des microvaisseaux et augmentation de leur perméabilité (157). Les mastocytes, les plaquettes, les péricytes^a, en sont riches (221). Mais les mécanismes de sa libération qu'on a voulu assimiler à ceux de la libération d'histamine, sont en fait encore peu connus, de même que son rôle exact dans l'inflammation. On admet qu'elle renforce les troubles hémodynamiques^a déjà installés (119, 158).

II.2.4 - "Slow Reactive Substance of Anaphylaxis" (SRS-A)

Par opposition aux kinines qui sont des polypeptides, la SRS-A^q décrite par KELLAWAY et TRETHEWIE en 1940 (132) est un lipide acide contenu dans les capillaires, les muscles des bronchioles pulmonaires, le tissu pulmonaire des sujets allergiques, les mastocytes et les péricytes, ainsi que les lysosomes des granulocytes neutrophiles. Elle se différencie des autres médiateurs vasoactifs par les réactions suivantes :

- elle contracte l'iléon isolé de cobaye, même en présence d'un antihistaminique,
- contrairement à la sérotonine et à la bradykinine, elle est sans effet sur la contraction de l'utérus de rate en oestrus,
- elle n'est pas inhibée par les antagonistes de la sérotonine,
- à l'inverse des prostaglandines (voir plus loin) elle est sans action sur le colon isolé.

La libération de la SRS-A se fait par un mécanisme immunologique, sous l'action de complexes immuns constitués par une association d'anticorps IgE^a agrégés ou liés avec leur antigène. Elle pourrait poten-

tialiser l'action de l'histamine au niveau du poumon sensibilisé (12, 119).

II.2.5 - Facteur promouvant l'inflammation anaphylactique (AIPF)²

C'est un facteur libéré par les lymphocytes sensibilisés, en présence d'insuline. Sa production est fonction de la dose et du temps de contact. Il a été mis en évidence dans les suspensions cellulaires de ganglions lymphatiques de rats, lapins, cobayes, veaux et aussi d'amygdales humaines. L'activité pro-inflammatoire³ est abolie par la chaleur ou l'incubation en présence de DNASE² ou d'alphachymotrypsine, mais n'est pas influencée par la R-NASE². A lui seul il est incapable d'augmenter la perméabilité vasculaire. On ne sait pas encore le rôle exact qu'il joue dans l'inflammation (135).

II. 3 - Les prostaglandines

Parfaitement connues quant à leur structure chimique (voir fig. p. 28-29) et pouvant être reproduites par synthèse, les prostaglandines figurent - elles aussi - parmi les facteurs chimiques de l'inflammation, mais la complexité de leur action nous a dissuadé d'en faire l'étude dans le paragraphe relatif aux médiateurs vasoactifs "classiques " que sont la bradykinine, l'histamine, la sérotonine.

Le rôle des prostaglandines dans le développement du processus inflammatoire n'est soupçonné que depuis quelques années et leur mode d'action reste encore obscur.

DELBARRE, dans un rapport de décembre 1975 (68) remarque que "le nombre des substances reconnues comme médiatrices de l'inflammation ne cessent d'augmenter. L'engouement actuel pour les prostaglandines pourrait n'apparaître que comme une mode ". Nous nous efforcerons de séparer les faits bien établis des hypothèses hasardeuses.

Les prostaglandines ont été isolées initialement des sécrétions prostatiques (d'où leur nom) puis des exsudats des foyers inflammatoires.

II.3.1 - La réaction inflammatoire peut être spontanée (on a isolé des prostaglandines d'exsudats synoviaux humains). Elle peut être provoquée chez l'animal, par injection de Carragénine^o, enfin la réaction inflammatoire peut être d'origine immunologique (8 , 145 , 256). BLACKMAN et coll. (24) ont reconnu la présence de PGE^a₁ et PGE^a₂ et les a même dosées dans les surnageants d'un exsudat d'arthrite chronique du lapin, provoqué par sensibilisation immunologique.

- Les variations quantitatives des prostaglandines des exsudats inflammatoires sont connues : augmentation progressive des PGE^a₂ dès la sixième heure, et décroissance vers la vingt quatrième heure. Le "relai" est pris par la PGF^a₂ à partir de la vingt quatrième heure (68). Comme les prostaglandines existent à des taux voisins dans le surnageant et dans les cellules de l'exsudat (constituées, on le sait, d'une majorité de polynucléaires) on a conclu à l'intervention des leucocytes ayant migré dans le foyer inflammatoire et admis que les prostaglandines sont libérées par les polynucléaires . Cette libération s'observe également dans la phagocytose.

- En fait, les prostaglandines peuvent être synthétisées sous l'influence de divers stimuli inflammatoires, par la plupart des tissus, mais selon les espèces et le type de prostaglandines formées, on peut observer tantôt une vasodilatation, tantôt une vasoconstriction. Toutes sont algogènes^a et contribuent à la formation du granulome^a (114). La persistance de la douleur viendrait d'une biosynthèse continue des prostaglandines, à cause de l'instabilité des substances intermédiaires (245 , selon VANE).

- Après injection de PGE^a₁ dans l'articulation d'un animal, on observe deux phénomènes caractéristiques de la première phase de l'inflammation :

- . une augmentation de la perméabilité vasculaire,
- . un effet chimiotactique sur les polynucléaires.

a) L'augmentation de la perméabilité vasculaire due à PGE^a₁ est rapide et brève (10 à 15 minutes), plus lente cependant qu'avec l'histamine et la sérotonine (127). La PGF^a₂ est inactive.

Trois modes d'intervention sont proposés :

- un effet direct de PGE 1 sur la paroi vasculaire,
- un effet secondaire dû à la dégranulation , sous l'effet de PGE₁, des mastocytes, avec libération d'histamine.
- une potentialisation de l'action phlogogène^e de la bradykinine⁽¹⁾.

b) L'effet chimiotactique ^a sur les polynucléaires est prouvé par les expériences de KALEY et WEINER (127)

En utilisant une membrane à micropores, et en plaçant une solution de prostaglandines E₁ d'un côté de la membrane et des polynucléaires de l'autre, le pourcentage de passage à travers la membrane est significativement plus élevé qu'en absence de prostaglandine. Ainsi le rôle "pro-inflammatoire" de certaines prostaglandines paraît bien établi. KALEY et WEINER (127) ont même comparé leur action vasculaire à celle des médiateurs vasoactifs classiques. Les indices d'activité décroissante sont les suivants :

bradykinine	80
PGE ₁	76
sérotonine	72
histamine	64
PGE ₂	10

Complétant cette étude les mêmes auteurs ont mesuré l'effet chimiotactique ^a des prostaglandines sur les polynucléaires in vitro et constaté une faible migration avec les PGE₁ et l'absence totale de migration avec les PGF₂ alpha.

Ces constatations sont à l'origine d'une théorie selon laquelle les antiinflammatoires pourraient agir par blocage de la synthèse des prostaglandines (par inhibition de la prostaglandine-synthetase (91 , 114 , 201 , 244 , 245). Une méthode d'étude des antiinflammatoires in vitro a été proposée sur cette base.

(1) PGE₁ inhibe fortement l'agrégation plaquettaire provoquée par l'aspirine, antiinflammatoire "moyen". Par contre, l'indométhacine antiinflammatoire puissant est sans effet sur la potentialisation par PGE₁ de l'agrégation plaquettaire (68, 89, 243).

En mesurant la dose efficace 50 % de différents antiinflammatoires sur l'oedème de la patte du rat provoqué par la carragénine ^a , on aboutit à la classification suivante (92) :

Ordre d'action décroissante	DE 50 % antiinflammatoire en mg/kg
Dexaméthasone	0,01
Indométhacine	6,7
Hydrocortisone	13
Acide niflumique	47
Acide méfénamique	63
Phénylbutazone	100
Aspirine	150

Mais si l'on mesure la dose inhibitrice 50 % des mêmes médicaments sur l'inhibition de la prostaglandine-synthetase l'ordre de classement est différent.

Produit étudié	DE 50 % inhibitrice de la Prostaglandine synthetase en mg/ml
1 Acide niflumique	0,03
2 Indométhacine	0,06
3 Acide méfénamique	0,17
4 Phénylbutazone	2,23
5 Aspirine	6,61
Dexaméthasone	100
Hydrocortisone	100
	Pratiquement inactives

Il faut en conclure que le mécanisme d'action antiinflammatoire des corticoïdes est fondamentalement différent de celui des antiinflammatoires non stéroïdiques et de la prostaglandine E1.

x

x x

II.3.2 - Il nous faut maintenant mentionner les faits qui vont systématiquement à l'encontre des précédents et qui témoignent d'une action antiinflammatoire possible de certaines prostaglandines.

Trois constatations sont à mentionner :

II.3.2.1 - Action sur l'arthrite à l'adjuvant de Freund^a

On sait créer expérimentalement chez le rat, par injection intradermique d'adjuvant de FREUND (voir p. 121) une polyarthrite sévère, considérée comme un "modèle" d'inflammation chronique d'origine immune ayant des analogies avec l'arthrite rhumatoïde humaine (12, 118). Les lésions apparaissent après 10 à 15 jours. Si après administration d'adjuvant de FREUND, on injecte PGE1, deux fois par jour, du 1er au 15ème jour, l'arthrite expérimentale n'apparaît pas, et il n'y a pas de réaction de la synoviale. Mieux encore, l'injection de PGE1 à un animal porteur d'une arthrite à l'adjuvant de FREUND, en pleine évolution, arrête et fait régresser l'arthrite (267, 268).

II.3.2.2 - Inhibition de la libération des enzymes lysosmales

Les expériences suivantes dues à WEISMAN (1971) concernent comme la précédente, l'aspect immunitaire de l'inflammation. On fait incuber des polynucléaires de sujets sains avec des "complexes immuns" formés par réaction du facteur rhumatoïde Δ avec les IgG Δ (260).

Le nombre et la durée de survie des polynucléaires capables de phagocyter ces complexes reste inchangé en présence de PGE1 . Or, si l'on détermine le taux des enzymes lysosomales libérées par les polynucléaires on trouve ce taux inférieur de 50 % à ce qu'il serait en l'absence de PGE1. Tout se passe comme s'il y avait protection par les PGE1 de la membrane lysosomale.

II.3.2.3 - Loin d'augmenter la perméabilité capillaire, certaines prostaglandines les PGF2 alpha la diminuent (Selon WILLOUGHBY , cité par DELBARRÉ (68).

Il n'y a pas d'explications valables de cette double activité pro-

inflammatoire et antiinflammatoire des prostaglandines. On ne peut tenter de lever les contradictions constatées qu'au prix de quelques hypothèses (68) :

a) en admettant que par "analogie de structure chimique" certaines prostaglandines sont facteurs d'inflammation et d'autres anti-inflammatoires . La biologie offre de multiples exemples de propriétés antagonistes chez des corps de structure voisine.

b) en admettant une disparité d'action de la même prostaglandine, selon la quantité produite.

De pro-inflammatoire à faible concentration, une prostaglandine déterminée deviendrait antiinflammatoire à concentration élevée, suffisante pour inhiber la libération des médiateurs chimiques vaso-actifs.

c) en imaginant une balance entre prostaglandines pro-inflammatoires (PGE) et prostaglandines antiinflammatoires (PGF). En accord avec cette hypothèse, on a montré que le rapport PGE/PGF varie de façon importante au cours de l'inflammation.

Pour conclure nous reproduisons d'après F. DELBARRE, un schéma rappelant ce que l'on peut retenir du rôle éventuel des prostaglandines dans l'inflammation : cf p. 29, figure 4.

Nous pouvons faire les commentaires suivants sur ce schéma :

1) Il fait apparaître les deux causes majeures reconnues de l'inflammation : l'inflammation réactionnelle et le conflit antigène-anticorps :

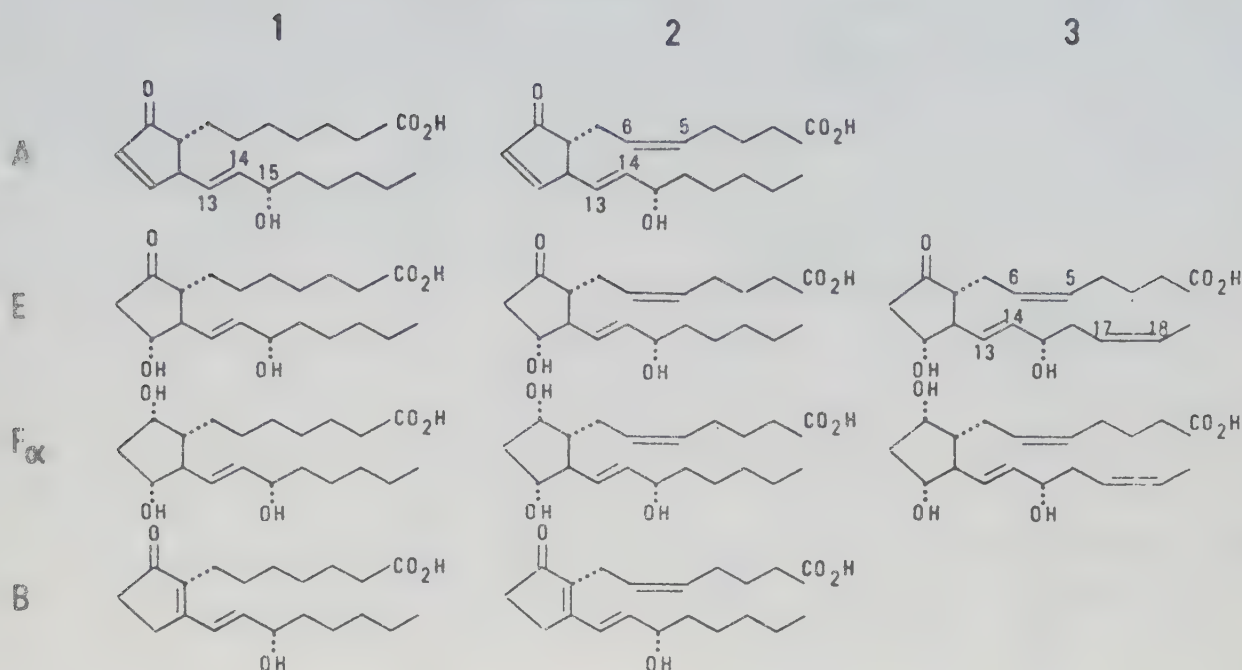
2) Il distingue dans l'inflammation réactionnelle la phase précoce et la phase tardive définies plus haut. La phase précoce y apparaît comme la conséquence de deux phénomènes :

- . le phénomène majeur et indubitable qu'est la libération des enzymes lysosomales,
- . la libération des prostaglandines.

3) Il indique le rôle des différents antiinflammatoires sur les manifestations essentielles de l'inflammation :

Structure chimique des prostaglandines ⁽¹⁾

D'après "Rapport sur les Prostaglandines" (205).



Structure des principales prostaglandines naturelles.
Les chiffres de la ligne supérieure indiquent les sous-séries.

D'après : MEYER(P)& ASTOIN(M) in "Les Prostaglandines"
40ème Congrès français de Médecine, Dakar, 1976 Masson Ed.

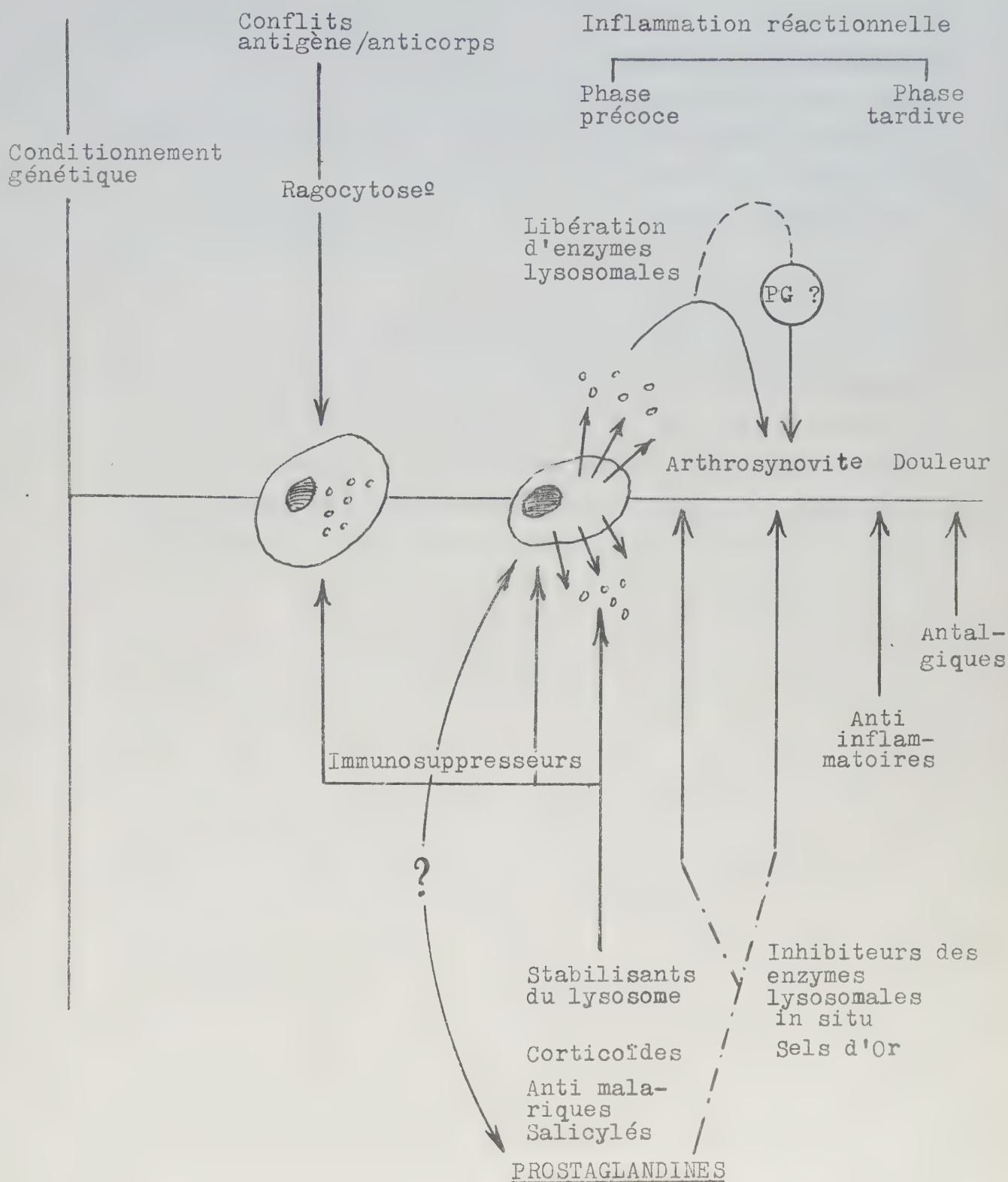
Figure 3 :

Les prostaglandines E 2, F 1 ,
F 2 isolées des foyers inflamma-
toires ne diffèrent des prosta-
glandines types (PGE1) que par la
présence de doubles liaisons
supplémentaires et la position de
l'hydroxyle dans les chaines
latérales.

(1) La méthode physiologique de dosage des prostaglandines utilisée au début des recherches se sont grandement améliorées, elles ont été remplacées successivement par :

- 1) une méthode enzymatique plus sensible : action de la 15-hydroxy-PG deshydrogénase, et fluorométrie de la NADH $\rightleftharpoons$ formée,
- 2) la chromatographie en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse
- 3) le dosage radio-immunologique précédé d'une extraction par solvant approprié (116 bis).

MODES D'ACTION DES PROSTAGLANDINES (d'après Delbarre et Delrieu(68))



- . les antiinflammatoires non stéroïdiques et les antalgiques agissent sur la douleur,

- . les sels d'or, les corticoïdes, les antimalariques et éventuellement certaines prostaglandines agissent à la fois comme stabilisants des lysosomes et/ou inhibiteurs des enzymes lysosomales,

- . les immunosuppresseurs apparaissent comme intervenant sur les mécanismes immunitaires de l'inflammation et éventuellement comme stabilisant les lysosomes.

Il ne paraît pas douteux que le système des nucléotides cycliques ^a est impliqué dans la régulation des phénomènes inflammatoires et immunitaires. Mais les rôles respectifs joués par l'AMP cyclique ^a et le GMP cyclique ^a restent obscurs (13 , 11 , 68). Par des effets antagonistes, ils régularisent la synthèse de DNA ^a et d'une façon générale les métabolismes cellulaires (73). Ils régularisent aussi la prolifération lymphocytaire stimulée par les mitogènes ^a (72, 74).

On connaît des substances activatrices d'adénylcyclase et inhibitrices de phosphodiesterase dans les tissus (136,253) (isoproterénol, épinéphrine , théophylline, aminophylline), capables d'augmenter de façons variables les taux intracellulaires d'AMP cycliques dans certains tissus, comme le fait la PGE1 (11, 68, 136). Or les PGE1 et PGE2 empêchent efficacement l'activité MIF sur la migration leucocytaire (136) comme le font certaines des substances ci-dessus (72 ,253), si bien que le "MIF"² impliqué dans les réactions inflammatoires pourrait lui-même agir sur les taux d'AMP cyclique dans les macrophages (136). Comme PGE1, AMP cyclique et corticoïdes inhibent la production d'enzymes lysosomales et la dégradation du tissu cartilagineux (68), la réaction antiinflammatoire et le traitement antiinflammatoire sont directement dépendants de tous les effets antagonistes exercés par le système des prostaglandines et des nucléotides cycliques, mécanismes complexes, eux-mêmes sous la dépendance du système immunitaire (12, 13).

II.4 - Facteur XII HAGEMAN

Etudié classiquement comme facteur de la coagulation sanguine le facteur XII s'est révélé de grande importance dans le processus inflammatoire (129). C'est une glycoprotéine dont le mode d'action est complexe.

Dans les conditions normales, le facteur XII plasmatique est sans action. Lorsqu'il "s'active", par le contact avec la surface lésée des vaisseaux et, grâce aux phénomènes complexes dont nous allons parler, il est à l'origine du déclenchement des séquences de la coagulation. Il réagit avec le facteur IX, lequel associé au facteur VIII et en présence des phospholipides plaquettaires et d'ions calcium, active à son tour le facteur X⁽¹⁾. Ce dernier, avec le facteur V, en présence d'ions calcium et de phospholipides, transforme la prothrombine en thrombine. Cette enzyme protéolytique, hydrolyse alors le fibrinogène en monomères de fibrine qui ensuite, grâce au facteur XIII, se polymérisent en fibrine stable.

En bref, le facteur XII activé agit avec un co-facteur pour activer le système fibrinolytique, en même temps qu'il stimule la coagulation. Il transforme le plasminogène en plasmine. Cette dernière peut lyser de nombreux substrats dont la fibrine et le fibrinogène. Au cours de ces réactions apparaissent des produits de dégradation de la fibrine : il y a donc une possibilité de destruction du caillot sanguin par la même substance qui avait permis son édification (75)

Outre son rôle dans le déclenchement des séquences de la coagulation et l'activation du système fibrinolytique le facteur HAGEMAN joue un rôle dans la formation des nombreuses substances intervenant directement dans la réaction inflammatoire. En particulier, il participe à l'élaboration d'une substance capable de transformer le callicréinogène

(1) Nous retrouverons dans la succession des séquences du système du complément, des mécanismes semblables. (voir page 37).

en callicreïne avec formation des kinines vasoactives hautement phlogogènes⁹. Nous avons déjà signalé qu'outre ses actions en chafne, le facteur XII est aussi doué d'une activité directe sur le système bradykinine.

Enfin, le facteur XII est l'un des activateurs du système du complément sérique, soit directement, soit par l'intermédiaire de la plasmine. Cette dernière propriété lui permet de jouer un rôle capital, tant dans les phénomènes immunologiques de l'inflammation que dans la réaction inflammatoire non spécifique ². Il nous apparaît comme "l'initiateur" commun de mécanismes appartenant à trois systèmes biologiques essentiels dont dépend l'inflammation, et ayant de nombreuses interactions, les systèmes de l'immunité, de la coagulation, de la fibrinolyse. Aussi rappellerons-nous les circonstances de son activation ; celle-ci est due :

- aux altérations de l'endothélium vasculaire,
- à la présence de diverses substances activatrices.

1) Altérations de l'endothélium vasculaire

Elles sont parmi les causes les plus fréquentes ; elles aboutissent à la "souffrance cellulaire", en particulier, celle des cellules endothéliales qui meurent et sont lysées. Il s'y ajoute :

- une destruction du collagène,
- une infiltration de substances prooxydantes ²
- une adhésion des éléments figurés du sang qui s'insinuent entre les cellules de l'endothélium dont ils rompent la continuité,
- à ces discontinuités des parois vasculaires s'ajoutent des modifications de charges électriques qui contribuent à l'activation du facteur HAGEMAN.

2) Présence de diverses substances "activatrices"

Elles sont nombreuses ; parmi elles figurent :

- les mucopolysaccharides du cartilage, dès qu'ils sont altérés, et c'est le cas dans l'inflammation articulaire ; le facteur HAGEMAN est d'ailleurs présent à l'état inactif dans le liquide synovial normal (163),
- les cristaux d'urate de sodium, s'ils sont présents dans les articulations (223) et qui sont des activateurs directs ; l'activation du facteur XII entraîne la formation de kinines. Les cristaux sont phagocytés par les leucocytes polynucléaires avec libération d'enzymes lysosomales et développement de la réaction inflammatoire (cas des

accès aigus de l'arthrite goutteuse (224) . Il est à noter que de nombreuses autres substances insolubles peuvent avoir une action similaire (carbonate de baryum, talc, kaolin, amiante, silice). Les pharmacologues en font un large emploi.

- les substances étrangères solubles : c'est le cas de la carragénine⁽¹⁾ utilisée pour tester l'activité antiinflammatoire dans les études pharmacologiques (voir plus loin)

Chez les animaux traités à la carragénine, on note une coagulation intravasculaire disséminée. L'activation du facteur HAGEMAN puis l'altération de la coagulation sanguine sous l'effet de la carragénine est probablement due à la formation de kinines suivant la libération d'enzymes lysosomales. La carragénine interfère certainement avec des mécanismes immunitaires, en même temps qu'elle agit sur la coagulation. En effet, bien que non cytotoxique ^a pour les lymphocytes, elle est capable de modifier leurs fonctions : chez la souris, elle supprime la production des anticorps antiglobules rouges de mouton (exprimée en "nombre de cellules formant plages"^o d'IgM par la rate) l'effet dépendant de la dose et du temps écoulé entre le traitement et l'administration de l'antigène (236) . Ces données représentent l'un des multiples aspects des interactions possibles entre immunité , coagulation et inflammation.

- Les complexes immuns antigène anticorps, solubles ou insolubles, circulants ou fixés au niveau des cellules endothéliales. Ces complexes peuvent directement activer le facteur HAGEMAN, ce qui peut expliquer les effets thrombogéniques constatés dans de nombreux conflits immunologiques d'hypersensibilité cellulaire immédiate ou retardée.

(1) La carragénine est un polygalactose, fréquemment utilisé par voie intrapéritonéale chez le rat et la souris. Il en existe plusieurs variétés qui diffèrent selon les types chimiques et qui ne produisent pas toujours des effets identiques selon le poids moléculaire du polysaccharide utilisé (236) .

II.5 - Le système du complément sérique

Nous l'avons déjà évoqué à plusieurs reprises , sans pouvoir nous y arrêter. L'intervention de ce système est capitale, au point que déjà la thérapeutique envisage d'agir sur l'activité du complément pour maîtriser la réaction inflammatoire. Nous rappelons ci-dessous les faits essentiels en écartant bien entendu tout ce qui touche à la question classique de l'hémolyse des globules rouges sensibilisés par un antigène (32 , 118, 206).

Définition :

Le complément est un ensemble de "cofacteurs" formant un système thermolabile, constitué par des protéines plasmatiques. Ce sont des globulines α et β , à l'exception de la fraction C1q (voir plus loin) qui est une γ globuline. Cet ensemble de cofacteurs est par lui-même inactif , mais lorsqu'il se fixe sur les complexes antigène-anticorps, il entraîne la lyse des cellules qui les portent. Le complément intervient :

- sur la phase d'ingestion de la phagocytose Δ ,
- au cours des réactions d'anaphylaxie Δ ,
- sur la chimiotactisme Δ des polynucléaires,
- sur les réactions d'immunoadhérence et de coagulation.

Sa mise en jeu peut aussi avoir un point de départ non immunitaire, notamment par contact avec une endotoxine.

Composition :

Le complément est considéré actuellement comme étant constitué de neuf protéines bien définies par leur poids moléculaire leur constante de sédimentation et leurs caractères physico-chimiques ; mais les interactions qu'elles présentent entre elles laissent supposer que ces unités protéiques pourraient être plus nombreuses.

On désigne les neuf composants fondamentaux par la lettre C suivie d'un chiffre (de 1 à 9) et l'on affecte à des fonctions précises ces neuf protéines fondamentales (12).

C 1 est une "unité de reconnaissance"

C 2 - C 3 - C 4 des "unités d'activation"

C 5 à C 9 sont des unités d'attaque de la membrane.

L'unité C 1, le plus lourd des composants protéiques du complément est en réalité un complexe macro-moléculaire formé de trois sous-unités C 1q - C 1r - C 1s, unies entre elles par des ions calcium. La protéine C 1q ayant le poids moléculaire le plus élevé, de l'ordre de 400 000, présente une composition en acides aminés qui l'apparente aux glycoprotéines du tissu conjonctif (32). C'est la fraction qui assure la liaison du complément avec la fraction anticorps² des complexes antigène-anticorps², ainsi que la liaison avec les immunoglobulines G agrégées (2).

C 1q, du fait de son union avec l'anticorps, subit des modifications qui retentissent sur C 1r, si bien que C 1r est "activé", ce qui veut dire que du rang de proenzyme, il passe à celui d'enzyme. Dans un second temps, C 1r fait subir à la chaîne polypeptidique unique de C 1s une coupure enzymatique ; l'un des produits de la coupure est doué de propriétés estérasiqes ; c'est la C 1-estérase dont le rôle est important comme nous l'avons vu à propos des "médiateurs chimiques" (p. 20). Ce processus est le premier maillon d'une réaction en chaîne" qui, de scissions en activations, engendre toute une série de fractions douées de propriétés remarquables. Entrer dans le détail des étapes de transformations des différentes protéines constituant le complément sortirait du cadre de cette introduction. De telles connaissances sont du domaine de l'immunologie⁽¹⁾ et il nous paraît plus utile de rappeler quelques données concernant l'intervention des globulines du complément, ou de leurs dérivés, dans les phénomènes de l'inflammation :

1) L'association C 1-estérase avec C 2-C 4 scinde C 3 en plusieurs fragments ; parmi ces fragments figure l'anaphylatoxine, déjà nommée, qui est capable de provoquer la dégranulation ² des mastocytes, avec libération d'histamine (12).

(1) Un simple coup d'oeil sur le schéma (annoncé comme simplifié) des concepts actuels sur le complément que nous reproduisons page 37 d'après PELTIER (180) donnera une idée de la complexité des interactions.

2) La C 1-estérase peut aussi transformer directement le bradykininogène en bradykinine.

La C 1-estérase peut être libérée à partir de la fraction C 1 de plusieurs façons :

- a) sous l'effet de complexes immuns, lesquels sont les stimuli classiques de l'inflammation immédiate ou retardée,
- b) par l'action de la plasminé élaborée de façon continue à partir du plasminogène , sous l'effet des lysosomes^z activés^z et du facteur XII HAGEMAN activé^z,
- c) par action directe du Facteur XII lui-même.

On saisit par ces quelques indications les relations qui existent entre complément et système de la coagulation sanguine.

3) C 3 intervient, par chacun de ses fragments actifs, dans tous les phénomènes majeurs de l'inflammation, à savoir :

- a) phagocytose^z des germes pathogènes et des complexes immuns par les polynucléaires et les macrophages^z
- b) adhérence des microorganismes à la membrane du phagocyte,
- c) accroissement du chimiotactisme ^z des granulocytes et des macrophages.

4) C 5 tout comme la globuline C 3 peut libérer directement l'anaphylatoxine^z, favorisant ainsi, par la vasodilatation qu'elle provoque, l'accès des composants cellulaires et humoraux phlogogènes^z au point d'agression.

5) C 5a, une des sous-unités du composant C 5, est capable même en dehors de toute phagocytose, d'induire la fusion des lysosomes et des polynucléaires entre eux, puis des lysosomes à la membrane cellulaire. Il induit également la libération des enzymes lysosomales à l'extérieur de la cellule, mécanisme qui est lui-même sous la dépendance du taux de GMP cyclique (^z) intracellulaire (12).

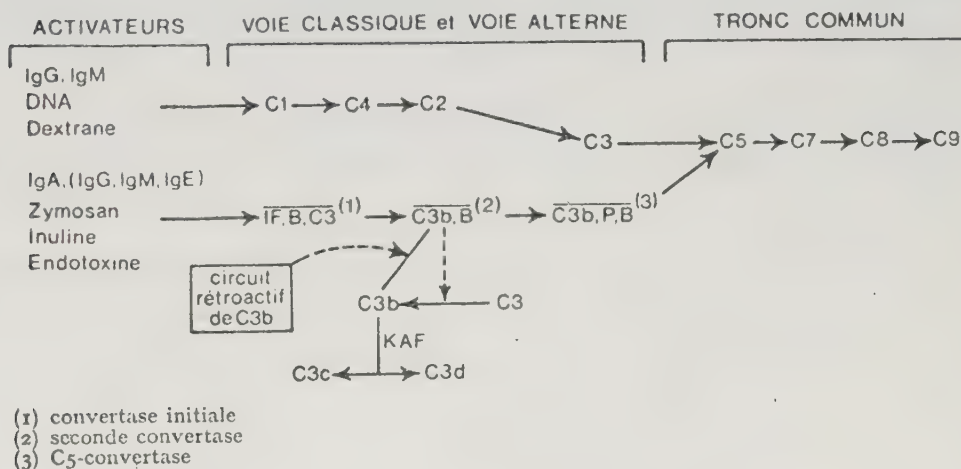
6) Le composant C 7 renforce l'influence chimiotactique de C 3 sur les polynucléaires neutrophiles,

7) Les composants C 8 et C 9 sont hémolytiques et plus généralement responsables de la lyse cellulaire et de la destruction enzymatique des fragments de tissus lésés, avec libération des divers médiateurs chimiques de l'inflammation.

Ces quelques rappels sont suffisants pour montrer que la voie de recherche qui consiste à agir sur l'activité du complément pour maîtriser la réaction inflammatoire est prometteuse et mérite d'être suivie.

Schéma simplifié d'après PELTIER (180): (voir note page 35).

SCHÉMA SIMPLIFIÉ DES CONCEPTS ACTUELS SUR LE COMPLÉMENT



B - LES LEUCOCYTES DANS L'ETUDE DE L'INFLAMMATION

I - LEUCOCYTES - GENERALITES

Dans le déroulement de la phase primitive et de la phase secondaire de l'inflammation, on est frappé par l'importance des migrations cellulaires et en particulier par celle des leucocytes. Une part importante de notre travail étant consacrée à l'influence des anti-inflammatoires sur leurs migrations in vitro, il n'est pas superflu de rappeler d'abord ce que l'on sait de leurs migrations in vivo.

Notre choix s'est porté sur les leucocytes pour des raisons de simplicité. En effet, l'isolement des lymphocytes ou des macrophages tel qu'on le pratique en immunologie (104, 220) est une technique délicate et de faible rendement. Si nous avons choisi d'utiliser des cellules blanches humaines, c'est pour couper court aux habituelles critiques adressées aux pharmacologues travaillant sur des animaux de laboratoire, dont les modes de vie et les métabolismes s'écartent sensiblement de ceux de l'espèce humaine. Nous ne perdrons pas de vue que la technique que nous proposons exclut l'isolement préalable de tel ou tel type de cellules (macrophages, lymphocytes) et s'adresse au contraire au bloc leucocytaire tout entier.

I.1 - Cellules blanches circulantes du sang

Leur nombre et leur répartition normale sont connus :
4000 à 10 000 leucocytes pour 4 400 000 à 5 400 000 hématies et 150 000

à 400 000 plaquettes. Quant à la répartition des différents types de cellules dans le bloc des éléments blancs, elle s'exprime par la classique formule leucocytaire⁽¹⁾. A côté des polynucléaires ou "granulocytes" se trouvent (118, 183, 246) :

- les lymphocytes^o vrais, arrivés au terme de leur évolution,
- les petits mononucléaires "lymphocytiformes" ; ce sont des formes jeunes quand ils émigrent vers le tissu conjonctif, ils évoluent en donnant des cellules endothéliales ou des histiocytes^o.
- les moyens mononucléaires ou "lymphocytes leucocytoïdes" de taille intermédiaire,
- les grands mononucléaires ou monocytes qui, lorsqu'ils sont passés dans le tissu conjonctif prennent aussi le nombre d'histiocytes^o. Ces cellules sont capables de phagocyter ^o de très grosses particules : ce sont les macrophages^o par opposition aux microphages^o de METCHNIKOFF qui sont les polynucléaires neutrophiles⁽¹⁾.
- les immunocytes ou cellules immunocompétentes (^o) qui comprennent :
 - . les plasmocytes^o qui sécrètent les immunoglobulines^o et sont responsables de l'immunité humorale,
 - . les petits lymphocytes à vie longue, agents de l'immunité cellulaire, qui gardent la mémoire d'un contact avec un antigène déterminé. Ils ont acquis cette "compétence" grâce à l'intervention du thymus ; ce sont des lymphocytes thymodépendants (on parle couramment de lymphocytes T ou simplement cellules T) (118).

I.2 - Cellules du tissu conjonctif

Nous les avons évoquées dans le chapitre précédent. Ce sont essentiellement, outre les leucocytes venus du sang :

(1) Chez l'adulte, la formule est la suivante :

Polynucléaires ou granulocytes 4000 à 5000 soit 67 % environ constitués par :

Neutrophiles	4000 à 5000	(45 à 70 %)
Eosinophiles	50 à 250	(1 à 3 %)
Basophiles	10 à 100	(0 à 0,5 %)

Mononucléaires 2000 à 3000 soit 33 % environ dont

Lymphocytes 500 à 3000 soit 20 à 40 %

Moyen mononucléaires 1200 à 1800 soit 20 % environ

Monocytes 300 à 500 soit 3 à 7 % environ.

- les histiocytes (mobiles),
- les fibroblastes^o (fixes),
- les cellules lipoïdes interstitielles,
- les mastocytes : le mastocyte est une variété d'histiocyte existant normalement dans le tissu conjonctif et ne se rencontrant qu'en petit nombre dans le sang. Il est caractérisé par sa richesse en granulations métachromatiques^o et le fait qu'il sécrète et stocke le complexe héparine-histamine (voir p. 19).

- Les leucocytes polynucléaires (granulocytes)^o très mobiles, ayant une vie très longue dans les tissus, possèdent, comme les macrophages, un grand pouvoir phagocytaire et jouent ainsi un rôle de défense de premier plan. Leur cytoplasme renferme de nombreuses granulations polymorphes, de petite taille ($0,2\mu$ à $0,5\mu$) à la limite de visibilité au microscope optique, que les techniques d'ultracentrifugation ont montré appartenir à la fraction lysosomale (129). Leur rôle très important dans le phénomène de lyse et de digestion intracellulaire (67) a déjà été évoqué lorsque nous avons parlé des lysosomes. Si la digestion des bactéries incombe aux enzymes hydrolytiques des granules lysosomaux, l'activité bactéricide, distincte des mécanismes de la digestion, incombe essentiellement à deux enzymes, dont les polynucléaires neutrophiles sont riches : le lysosyme ou muramidase^o et la myélopéroxydase^o (93). Nous ne reviendrons pas sur l'abondance des enzymes que les leucocytes contiennent, et leur rôle majeur dans l'inflammation (voir p. 8 et 12).

- Les monocytes partagent avec les polynucléaires (ou granulocytes) l'aptitude à quitter le sang pour gagner les tissus. Ils traversent les parois vasculaires et se transforment en macrophages tissulaires. La propriété essentielle des monocytes est l'endocytose $\hat{=}$ qui englobe la phagocytose $\hat{=}$ des particules, la pinocytose $\hat{=}$ des substances solubles, et l'arthrocytose $\hat{=}$ des colloïdes. Les activités endocytaires et bactéricide des monocytes paraissent plus faibles que celles des polynucléaires, malgré une activité métabolique plus élevée des monocytes (226).

- Métabolisme des leucocytes

Les leucocytes circulants, d'obtention facile sont d'excellents "modèles réduits" pour l'étude des métabolismes généraux de l'organisme. La plupart des systèmes enzymatiques importants y sont représentés. Sur les leucocytes peuvent être poursuivies : l'étude de la glycolyse aérobie et anaérobie, de la phosphorylation oxydative, du turnover du glycogène, du catabolisme des pentoses, de la biosynthèse des lipides, etc... (12, 93)

Notons qu'en ce qui concerne l'étude des antiinflammatoires, on s'est servi des leucocytes pour étudier l'inhibition du "shunt" Δ des pentoses-phosphates sous l'action de la phénylbutazone (93) et l'inhibition de la respiration cellulaire provoquée par l'hydrocortisone (149).

II - LA MIGRATION LEUCOCYTAIRE

Les techniques de microcinématographie, la microscopie en contraste de phase et la microscopie électronique à balayage ont permis d'étudier en détail les mouvements des leucocytes et de distinguer les modes de déplacement du granulocyte, du macrophage, des monocytes (21, 22, 143, 168, 189, 214, 216).

Ce moyen d'investigation direct est largement utilisé en immunologie, notamment pour l'étude de l'inflammation de nature immune ; en bref, tout se passe comme si les médicaments anti-inflammatoires que nous avons testés, avaient sur les leucocytes, un effet identique à celui du MIF Δ avec cette différence fondamentale que dans l'action de ces médicaments il n'y a pas d'intervention de phénomènes immunitaires.

II.1 - Facteurs influençant la mobilité des leucocytes

Les leucocytes se déplacent très activement contre le courant sanguin et insinuent leurs pseudopodes entre les cellules de l'endothélium capillaire. La diapédèse^e est un phénomène commun aux granulocytes et aux monocytes. Il consiste en leur passage entre les cellules endothéliales, en direction du tissu conjonctif périvasculaire.

La diapédèse est comprise et décrite aujourd'hui en termes biochimiques. Dès que se produit une altération tissulaire (et c'est le cas dans l'inflammation) les plaquettes adhèrent à l'endothélium capillaire avec participation de la thrombine et des ions calcium (89). La libération d'ADP (A) par les plaquettes ainsi fixées favorise l'adhésion d'autres plaquettes (agrégation plaquettaire²) et l'adhérence des leucocytes à la paroi vasculaire (thrombus²plaquettaire) d'où résulte un début de coagulation avec mise en jeu de thrombine et transformation du fibrinogène en fibrine. C'est à ce stade que s'amorce le passage des leucocytes vers les espaces extravasculaires (12).

II.2 - Techniques d'étude de la mobilité leucocytaire

Si l'on met à part les techniques de microcinématographie déjà évoquées, c'est aux techniques de migration en tube capillaire que s'adressent un grand nombre de chercheurs. La mobilité est observée au microscope ; le déplacement des polynucléaires est en moyenne de 0,46 mm/heure. Pour les uns, il s'agit d'un mouvement actif, et non d'un glissement (95). Pour d'autres (127 b) le déplacement reconnaît d'autres causes, essentiellement un effet de "gravité" auquel s'ajoute une agitation spontanée s'apparentant au mouvement brownien. Ces études ont montré que tous les leucocytes ne se déplacent pas à la même vitesse: ce sont les neutrophiles qui migrent le mieux au point que 90 à 95 % d'entre eux se localisent sur le front de déplacement (208) . L'électrophorèse en tampon phosphate (pH 7,2) montre un déplacement plus rapide des polynucléaires. Quant aux lymphocytes, bien qu'ils aient la même morphologie de surface (3), leurs vitesses de migration sont différentes selon les stades de leur différenciation (230).

Le maintien d'un pH physiologique (7 - 7,2) pendant toute la durée de la migration est essentiel (65,127 b, 208). Si ce pH est maintenu, les cellules peuvent "survivre" dans une proportion de 95 à 99 % , même après 20 à 24 h d'incubation à la température de 37°. Pour mesurer le taux de survie des cellules, on s'adresse généralement à des colorants tels que le bleu trypan qui ne colore que les cellules mortes (23 , 136, 144,175 ,190 , 208). L'érythrosine est également utilisable (182). Certains traitements qui respectent la "viabilité" des cellules diminuent cependant leur mobilité électrophorétique, sans doute en modifiant la composition de leurs membranes (190) ; c'est ainsi que la neuramidase²diminue la mobilité du leucocyte (190) tandis que le taux

de l'acide sialique^a présent dans les lymphocytes est sans influence sur leur mobilité électrophorétique (70).

II.3 - Mobilité spontanée et chimiotaxie

On sait que certaines substances exercent un effet d'attraction (chimiotaxie^o ou chimiotactisme positif) ou de répulsion (chimiotactisme négatif). C'est un effet unidirectionnel qui est fonction de la quantité de substance ajoutée et qui ne doit pas être confondu avec la migration au hasard ou "spontanée" (215).

La chimiotaxie intéresse les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les éosinophiles. Elle s'observe et se mesure in vitro en utilisant une chambre de BOYDEN où les leucocytes doivent traverser une membrane spéciale (millipore) dont les pores sont de dimension trop faibles pour permettre un passage passif des éléments. C'est donc bien leur migration active que l'on peut apprécier ensuite par fixation et coloration du filtre. On peut à volonté faire varier la nature et la concentration des substances à étudier placées d'un seul côté de la membrane. Cela a été fait récemment avec des plaquettes, pour étudier les prostaglandines, l'indométhacine et l'aspirine (243). De même, qu'in vivo, les leucocytes de donneurs normaux ne migrent pas tous avec la même vivacité (il existe même un syndrome du leucocyte paresseux où mobilité au hasard et chimiotaxie sont très diminués (119), de même in vitro, les polynucléaires ne se déplacent pas tous à la même vitesse chez le même donneur et d'un donneur à l'autre ; ces variations seraient dues aux différents âges des polynucléaires.

Il existe dans l'organisme des substances exerçant un effet chimiotactique sur les leucocytes (cytotaxines^a). Tel est le cas du complexe trimoléculaire activé C5 B67 du complément et de certains produits de dégradation de C 3 et C 5 (voir p. 36). On explique par leur présence l'afflux précoce des polynucléaires aux points d'agression. D'autres substances dites cytotaxygènes^g rendent attractives pour les leucocytes certains facteurs plasmatiques. C'est ainsi que des substances libérées par les leucocytes eux-mêmes peuvent attirer "en renfort" d'autres leucocytes (105). De même, les polynu-

cléaires lésés des foyers inflammatoires stimulent la migration directionnelle d'autres leucocytes normaux. Les effets chimiotactiques diffèrent selon qu'on opère (dans la chambre de BOYDEN), en présence ou en absence de sérum normal. Si l'activité "leucotactique" de certaines substances ne fait pas de doute, il n'en reste pas moins que la distinction entre chimiotaxie et mobilité spontanée est parfois difficile, surtout lorsqu'il s'agit de l'attribuer à des substances présentes dans les milieux biologiques (105,119,215). Tel est le cas notamment dans l'hypersensibilité cellulaire quand les lymphocytes sont stimulés par un antigène (61 , 255). Une distinction entre facteur leucotactique et facteur inhibant la migration des leucocytes s'est petit à petit imposée. Récemment, des auteurs suédois ont défini un "indice locomoteur moyen " en même temps qu'ils ont attiré l'attention sur le rôle joué par les microtubules cytoplasmiques des polynucléaires (215). Sous l'influence de la colchicine (antiinflammatoire classiquement utilisé contre la goutte) ou de la vinblastine (immunosuppressive), substances qui l'une et l'autre induisent la biosynthèse de certaines prostaglandines, les microtubules des polynucléaires sont modifiés, ce qui pourrait influencer les mouvements cellulaires en liaison avec la libération de substances chimiotactiques (201 ,215). Nous savons par ailleurs que certaines prostaglandines exercent des effets chimiotaxiques sur les polynucléaires (68).

La complexité des phénomènes est encore plus grande lorsqu'on fait intervenir les lymphocytes "sensibilisés" par un antigène, donc capables d'agir par leurs lymphokines $\pm$ (144,183,196 , 204 ,229) . La volonté de rendre clair notre exposé se heurte à la complexité des faits.

II.4 - Migrations cellulaires au niveau des tissus

Il est difficile de transposer à l'échelle tissulaire ce qui est étudié à l'échelle cellulaire car il est impossible de faire abstraction de toutes les influences qui jouent, à l'état normal, et à fortiori lorsqu'il y a inflammation. Des observations faites in vitro (11, 28, 195) ont montré qu'il existe un "pool circulant" et un "pool marginal" (fixés sur les parois vasculaires) des polynucléaires. Leur

volume est sensiblement égal ; des échanges constants ont lieu entre ces deux pools. Cependant les polynucléaires qui quittent le compartiment vasculaire pour les tissus n'y reviennent pas et finissent par mourir à la surface des muqueuses et dans les tissus (29). Dans le processus inflammatoire, on admet que les polynucléaires actifs proviennent de la circulation et non du compartiment tissulaire (30). Au cours des désordres inflammatoires les pools "circulant" et "marginal" des granulocytes est accru, et la polynucléose s'installe (29 ,151). Or il existe un facteur qui diminue la migration des leucocytes (LIF)² différent du classique facteur inhibant la migration des macrophages (MIF)² étudiés in vitro en tube capillaire. Le MIF est aujourd'hui partiellement purifié (18 , 81). Tous deux sont produits par les lymphocytes sensibilisés (204) et un facteur produit par les polynucléaires eux-mêmes qui inhibe la migration des macrophages (103,229). Ces facteurs qui sont étudiés in vitro (144), pourraient, en limitant les déplacements des leucocytes in vivo, contribuer à leur fixation dans la zone lésée, augmentant ainsi la phagocytose sur place, diminuant au contraire leurs effets néfastes autour du foyer ; nous savons que dès l'agression, à la phase initiale de l'inflammation, ce sont les polynucléaires qui affluent, et que les monocytes prédominent ensuite dans le foyer inflammatoire (68) ; mais dans l'inflammation aiguë, la migration des polynucléaires et des monocytes peut être simultanée (150). Il est donc particulièrement intéressant d'étudier la migration leucocytaire globale.

II.5 - Inflammation d'origine immunologique ; effets de certains médicaments antiinflammatoires

Quand l'inflammation met en jeu des mécanismes immunologiques tous les facteurs solubles libérés par les lymphocytes, sensibilisés interfèrent avec les médiateurs classiques de l'immunité humorale. Depuis les travaux de DUMONDE, sur les lymphokines² (79,82) on ne compte pas moins d'une quinzaine d'effets différents exercés par les "lymphocytes activés" ² sur diverses autres cellules (telles que macrophages, granulocytes, lymphocytes) in vivo ou maintenues en culture (45 , 81, 176, 177,240, 265). Nous retiendrons surtout l'accélération du chimiotactisme et l'inhibition de la migration des macrophages et des leucocytes périphériques.

L'étude des médicaments sur les inflammations d'origine immunologique a révélé des effets intéressants mais complexes.

II.5.1 - Cas des corticoïdes

- Le comptage des polynucléaires neutrophiles du tissu conjonctif a été mis à profit pour tester leur activité antiinflammatoire. La migration est inhibée. Le pourcentage des polynucléaires numérés sur des coupes de tissu conjonctif dépend de la dose de cortisone administrée (77, 117, 217).

- Des études ont permis de savoir sur quels éléments blancs portait la diminution mais aussi quels effets précis avaient les corticoïdes :

- . réduction des monocytes et lymphocytes circulants, (10 , 47)
- . action sur la réponse des polynucléaires aux agents chimiotactiques² (254),
- . altération de la diapédèse² et de la réactivité vasculaire (47),
- . effets particulièrement marqués sur le macrophage² (261),
- . destruction des lymphocytes (40, 41),
- . lyse des lymphocytes et destruction de tout le tissu lymphoïde chez les espèces corticosensibles (51),
- . stabilisation des lysosomes in vivo et in vitro (10)

- Les méthodes immunologiques ont permis de mettre aussi en évidence :

- . la baisse du taux des anticorps (40, 41),
- . les effets contradictoires sur le MIF² (14),
- . des inversions d'action selon la dose (199, 231),
- . l'effet négatif de la cortisone sur la cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps dépendante (49, 126),
- . l'effet cytotoxique du cortisol différent selon l'âge des animaux (50)

On en est venu à considérer que les corticoïdes pourraient modifier les bases cellulaires de l'hypersensibilité retardée (47, 199) par des processus biologiquement actifs, liés à leurs effets immuno-suppresseurs² (231) et probablement par des mécanismes indépendants de ceux qui interviennent dans leurs effets sur les vaisseaux sanguins (47), ou encore supprimer les manifestations périphériques de l'immunité cellulaire, sans agir sur l'induction de l'hypersensibilité retardée ou sur les cellules T (2) susceptibles de réagir spécifiquement avec l'antigène (REVILLARD dans BACH, 12). Il faut reconnaître que la multiplicité des travaux réalisés avec les corticoïdes (10) n'a pas toujours entraîné la conviction puisque BACH lui-même reconnaît "qu'il y a peu de preuves objectives de la suppression des réponses immunitaires par les stéroïdes chez l'homme " (10, 12).

Finalement, pour expliquer l'action antiinflammatoire des corticoïdes, on est conduit à imaginer des mécanismes plus complexes encore où interviendraient :

- . la synthèse de DNA ² et de RNA ² (50),
- . des phénomènes immunitaires au niveau des cellules thymiques chez les espèces corticosensibles (49, 126),
- . le développement du thymus² lui-même selon l'âge des animaux traités (50),
- . d'autres systèmes que celui de la prostaglandine-synthétase (68) système qui serait lui-même impliqué dans les effets de l'hormone thymique (13), mais vis-à-vis duquel les stéroïdes ont révélé leur inefficacité.

II.5.2 - Cas des salicylés

Les mêmes incertitudes se retrouvent avec ces médicaments.

Dès 1973, OPELZ et collaborateurs avaient attiré l'attention sur l'aspirine capable de diminuer la consommation de thymidine tritiée ² dans la transformation lymphoblastique² induite par la phytohéماغlutinine² (171). L'acide acétylsalicylique est encore actif trois jours après le début de la réaction ce qui prouve qu'à la concentration utilisée par les auteurs (10 à 40 mg par ml de plasma), ce médicament agirait

encore aux stades tardifs de la synthèse d'ADN (2). Capable in vitro d'inhiber la migration leucocytaire (152), il influencerait in vivo les sécrétions du lymphocyte, du moins à certaines concentrations qui dépendent de son absorption, de sa distribution, et de son élimination dans l'organisme.

Environ 50 à 80 % d'acide acétylsalicylique plasmatique sont liés à l'albumine, constituant une forme de transport et de réserve, les 20 à 50 % non liés correspondants à la fraction non ionisée susceptible de franchir la membrane cellulaire lipidique (88). Les salicylémies thérapeutiques se situent selon le mode d'administration de 50 µg/ml (pour une dose unique de 0,5 g à 1 g) à 300 µg/ml (pour une dose fractionnée de 4 à 8 g par 24 heures) ; 50 % de l'acide salicylique disparaît de l'organisme en 2 à 4 h pour les doses faibles, en 15 h à 30 h pour les doses fortes (88).

En raison des différences de pH, les taux intracellulaires sont inférieurs à ceux du plasma. D'autre part, en milieu gastrique et intestinal, hydrolases et hydroxylases donnent naissance aux acides salicylique et gentisique, tous deux antiinflammatoires, et l'hydrolyse se poursuit dans le plasma et les tissus (les formes hydrolysées représentant d'ailleurs des métabolites communs aux autres salicylés).

La concentration des salicylés apparaît dès lors, à l'échelle cellulaire, comme déterminante, en ce qui concerne leur mécanisme d'action antiinflammatoire.

Or, des travaux récents (175) ont confirmé :

- que l'acide acétylsalicylique, aux concentrations thérapeutiques inhibe de façon frappante les réponses in vitro des lymphocytes normaux à une stimulation par antigène ou mitogène ^A,
- que ces effets ne sont pas cytotoxiques ^A,
- qu'ils sont partiellement réversibles
- qu'ils dépendent de la concentration et de la durée du contact avec le médicament.

Quelle que soit l'antiinflammatoire ou le produit utilisé, tous les auteurs étudiant les réactions d'hypersensibilité retardée par le test de migration leucocytaire ont soulevé le problème des "effets-doses" (17, 21, 43, 45, 94, 159, 165, 166). Un énorme travail reste à entreprendre pour lever les contradictions et approfondir les connaissances sur le sort et le rôle des salicylés et autres inflammatoires au niveau même des cellules blanches des tissus.

x
x x

En ce qui nous concerne, et pour des raisons de simplicité, nous n'avons retenu que ce qui peut être utilisé des propriétés des leucocytes circulants, écartant systématiquement de notre étude toute incursion dans le domaine des migrations cellulaires au niveau des tissus . Il importait cependant de rappeler le parti qu'on a tiré de leur étude dans le domaine des anti-inflammatoires.

C - CHIMIE DES ANTIINFLAMMATOIRES

Le chimiste qui parle d'antiinflammatoires se soucie assez peu de la complexité des phénomènes qui viennent d'être décrits . Ses préoccupations sont autres et il attache plus d'importance aux structures, aux synthèses, aux relations possibles entre structures et activités. Le processus inflammatoire s'accompagnant toujours d'algies tenaces, c'est donc parmi les "médicaments de la douleur" que l'on trouve confondus, dans les ouvrages classiques, les antiinflammatoires et les analgésiques non stéroïdiques. (les antiinflammatoires stéroïdiens étant traités à part).

I - CLASSIFICATION

Le tableau I reproduit cette classification connue de tous. Elle ne comporte que les médicaments fondamentaux (d'intérêt parfois seulement historique) et ne mentionne que 9 groupes chimiques et 14 antiinflammatoires très largement utilisés, soit moins de 10 % des médicaments antiinflammatoires repérables dans le monde. (141).

II - STRUCTURES ANTIINFLAMMATOIRES

Il nous a paru utile de faire figurer en annexe (voir p. 138 et suivantes) les structures et les formules chimiques des quelques 150 antiinflammatoires ayant fait l'objet d'une demande officielle de dénomination commune nationale (D.C.) ou internationale (D.C.I.).

C'est à partir des formules de l'annexe qu'a été dressé le tableau II , beaucoup plus complet que le tableau I, où l'on peut relever une diversité de structures impressionnante . Il va de soi que parmi les 150 médicaments chimiques catalogués comme antiinflammatoires,

T A B L E A U I

CLASSIFICATION CHIMIQUE DES ANTIINFLAMMATOIRES
ANTIPYRETIQUES NON STEROIDIQUES (d'après ¹⁴¹)

(Les antiinflammatoires sont soulignés ;
 les numéros à la suite renvoient aux formules
 reproduites à l'Annexe I , pages 135 à 149)

<u>GROUPE CHIMIQUE</u>	<u>PRINCIPAUX REPRESENTANTS</u> (Les noms déposés en France sont précédés d'un °astérisque)
1.- Salicylés	Acide salicylique & salicylates, <u>Acide acétylsalicylique</u> (°Aspirine)(2)
2.- Anilides	Acétanilide, Phénacétine, Paracétamol
3.- Pyrazolés	Phénazone, Aminophénazone <u>Phénylbutazone</u> (°Butazolidine)(II6) <u>Oxyphénylbutazone</u> (°Tandéril)(III)
4.- Dérivés Anthraniliques	<u>Acide Méfénamique</u> (°Ponstyl)(I0) <u>Acide Flufénamique</u> (°Arlef)(8) <u>Acide niflumique</u> (°Nifluril)(I2)
5.- Quinoléines	<u>Cinchophène</u> (°Atophan)(45) <u>Chloroquine</u> (°Nivaquine)(43) <u>Glaféline</u> (°Glifanan)
6.- Dérivés Indoliques	<u>Indométacine</u> (°Indocid)(9I)
7.- Dérivés arylalcanoï- ques.	<u>Ibuprofène</u> (°Brufen)(90) par extension : <u>Kétoprofène</u> (°Profénid)(97 bis)
8.- Phénothiazines	<u>Acide protizinique</u> (°Pirocid)(I4) <u>Acide méthiazinique</u> (°Soripal)(II)
9.- Dérivés de l'Or	<u>Allochrysine</u> (I8) & autres (24 à 28)

N.B.- Le nom entre parenthèses , précédé du signe ° est celui
 sous lequel le médicament est vendu en France.

CLASSIFICATION CHIMIQUE DE 153 MEDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES
INSCRITS DANS LES INDEX NOMINUM 1973/ 74 & 1975/ 76

(Dénomination commune, suivie du numéro figurant à l'Annexe I)

<u>STRUCTURE</u> <u>FONDAMENTALE</u>	<u>MEDICAMENTS CHIMIQUES CONCERNES</u>
Alcaloïde	Colchicine(I48) Paravallarinol(II4)
Amide	Clofexamide(48) Méthyl-niphénazine(101) Palmidrol(II2)
Benzamide	ac.Clamidoxique(5) Anilamate(23) Proglumide(I25)
Amidine	Rénytoline(I29)
Azulène	Guaïazulène(86)
Benzène	Phloroglucine(I29) p.Cymène(56)
ac.Benzoïque ou p.aminobenzoïque	ac.Flufénamique(8) ac.Méclofénamique(9) ac.Méfénamique(10) Dipyrocétyl(66) ac.Clofé- namique(6) Etébénécide(70)
Benzène(chloro -)	ac.Clofénamique(6) ac.Fenclozique(7) Nimazone(108)
Benzofuranne	Etabenzarone(69)
Benzoxazine	Séclazone(130)
Biphényle	Butixirate(40) Flurbiprofène(81) Paxamate(II5) Fluprofène(80) Fenbufène(73)
ac.Carbamique	ac.orthocarbamoylphénoxyacétique(4)
Enzymes(p.mémoire)	α-Amylase(19) Bromélaïne(36) Chymotrypsine(44)
Fluor (dérivés fluorés)	ac.Flufénamique(8) ac.Niflumique(12) Béthamé- thasone(34) Diflorasone(62) Diflumidone(59) Difluprednate(64) Dexaméthasone(58) Flupro- fène(80) Flazalone(76) Flurbiprofène(81) Flunixin(79) Fludrocortisone(78) Formocortal(83) Fluazacort(77) Nivazol(109) Paraméthasone(II3) Tralonide(140) Triamcinolone(141) Triflumi- date(142)
Furanne	Etabenzarone(69) Furobufène(84) Glucurolac- tone(85)
Dériv.Hydroxamique	Buféxamac(38)
Imidazole	Nimazone(108)
Indazole	Bendazac(31) Tétridamine(137) Benzidamine(32)
Indol	Cinmétacine(46) Clométacine(50) Indométacine(91) Indoprofène(92) Indoxole(93) Intrazole(94) Nictindole(107) Métoquizine(103)
Naphtol	Naproxène(104) Naproxol(105)

TABLEAU .II (suite)

STRUCTURE
FONDAMENTALE

MEDICAMENT CHIMIQUE CONCERNE

ac.Nicotinique	Clonixine(51) Méthyl-niphénazine(101)
dérivés auriques	ac.Niflumique(12) ac.Nixilique(13)
Métaux divers	sulfure colloïdal(24) Allochrysine(18) Aurothioglucose(25) Aurothioglycanide(26) Aurothiomalate de sodium(27) Aurothiosulfate de sodium(28) Chrysoxane(146)
	Les dérivés de l'Or ne sont pas les seuls médicaments minéraux utilisés. On a proposé : - les sels de cuivre (Cuproxoline, Cuproxane (150), associés ou non à l'iode, - complexes du Fer (Oxyferriscorbone, 147) - différents métaux à l'état colloïdal (Fe, Mn,) - le Silicium (encore que son emploi à l'état de méthyltrisilanol-salicylate de sodium laisse un doute sur l'action propre du Si - l'Orgotéine(110) est une protéine complexant des métaux bivalents (Mg, Cu, Zn)
Oxadiazole	Proxazole(128)
Oxazole, isoxazole	Diéthamphénazone(61) Ditazole(67) Fluazacort(77) Isoxicam(96) Séclazone(130) Carlasan(145)
Phénanthrène	Tardolyt(135)
ac.Propionique	ac.Bucloxiq(ue)(3) ac.Tiaprofénique(144) Alclofénac(16) Ibuprofène(90) Ibufénac(89)
ac.Phénylacétique	
ac.Phénoxyacétique	ac.Clamidoxique(5) Clofexamide(48) Clofézone(49) Diclofénac(60) Fénoprofène(74) ac.Carbamoylphénoxyacétique(4)
Phénothiazine & Benzothiazine	ac.Méthiazinique(11) ac.Protizinique(14) Flutiazine(82) Isoxicam(96) Prednazate(119)
Pipérazine	Depersolon(57) Mépiprazole(99) Prednazate(119)
Pipéridine	Benzpipérilone(33) Dépersolon(57) Flazalone(76)
Pyrazol	Azapropazone(29) Benzpipérilone(33) Butanova(39) Kébuzone = Cétophénylbutazone(42,97) Cinnopentazone(47) Cortivazol(53) Eupirone(71) Isopyrin(95) Mépiprazole(99) Méthyl-niphénazine(101) Métoquizine(103) Oxyphénylbutazone(111) Phénylbutazone(116) Prénazone(124) Promépiazon(126) Suxibuzole(134)
Pyridine (voir aussi ac. nicotinique)	Abboot 29590 (1) Flunixine(79) Nictindole(107) Tinoridine(138)
Pyrimidine	Bucolome(37)
Pyrrole	Tolmétine(139)
Quinazole	Proquazon(127)

TABLEAU II (suite)

<u>STRUCTURE FONDAMENTALE</u>	<u>MEDICAMENTS CONCERNES</u>
Quinoléines & iso-Quinoléines	Chloroquine(43) Cinchophène(45) Cycincho- phène(55) Hydroxychloroquine(88) Néocincho- phène(106) Tésicam(136)
Salicylés	Aspirine(2) Acétamidosalol(143) Crésopyrine(149)
Stéroïdes	Algestone(17) Amcinatal(20) Amcinafide(21) Benclométhasone(30) Bétamétasone(34) Carbé- xolone(41) Cortisone(52) Cortivazol(53) Cortodoxone(54) Dépersolon(57) Dexaméthaso- ne(58) Dichlorisone(59) Diflorasone(62) Diflu- pregnate(64) Enoxolone(68) Flazacort(77) Fludrocortisone(78) Formocortal(83) Hydro- cortisone(87) Médrysone(98) Méthylpredniso- lone(102) Nivazol(109) Paraméthasone(113) Paravallarinol(114) Prednazate(119) Predniso- lone(120) Prednisone(121) Prednylidène(123) Tralonide(140) Triamcinolone(141)
Sulfonamides	Diflumidone(63) Etébénécide(70)
Thiazol	ac.Fenclosique(7)
Thiols, Thiophène, dérivés soufrés	Aclantate(15) Ac.Tiaprofénique(144) Diflumi- done(63) Diméthylsulfoxyde(65) Méthylméthio- ninesulfonium(bromure)(100) Sulfinpyrazole(133) Sulfobituminate d'ammonium(Ichtyol)(22) Tinoridine(138) Soufrol(131) Héparine (!)(152)
Tétrazole	Fénamole(72) Intrazole(94)
Thiazine/ Benzo- thiazine	Abboot 295590(1) Sudoxicam(132) Isoxicam(96)
dérivés vinyliques	Polyvinox(112)

beaucoup ne sont pas et ne seront jamais largement utilisés. Les quelques explications données pour présenter l'annexe en fournissent la raison.

Une lecture attentive du tableau II et le report aux formules permet, bien entendu, de retrouver les 14 antiinflammatoires du tableau I et leurs structures fondamentales, mais elle fait apparaître en outre l'étonnante diversité chimique des antiinflammatoires, même si certains d'entre eux sont davantage des analgésiques que des anti-inflammatoires proprement dits, et si l'on est tenté, de nos jours, de n'attribuer à certains qu'une action antiinflammatoire indirecte.

III - ORIENTATION DES RECHERCHES CHIMIQUES ACTUELLES

Pour présenter un tableau moins "statique" des anti-inflammatoires il nous faut, pour terminer, évoquer quelques unes des voies de recherches actuelles d'antiinflammatoires chimiques.

- Prospector de façon exhaustive l'ensemble des travaux publiés relève du domaine de l'informatique et suppose des moyens qui ne sont pas à notre portée.

Plus modestement, en nous servant des travaux figurant dans le périodique (Chimie thérapeutique, devenu depuis 1974 l'European Journal of Medicinal Chemistry", nous avons tenté de nous faire une opinion sur les voies de recherche actuellement ouvertes, faisant ainsi écho à l'important exposé de LAPIERE (139)

- Nous adopterons pour plus de simplicité, un ordre très voisin de celui du tableau II page 52) permettant ainsi d'en amorcer une suite.

Auparavant, remarquons que la prospective se fonde sur deux ordres de considérations :

1) l'établissement de relations quantitatives entre structure et activité (Q.S.A.R.)

2) La connaissance des distances interatomiques en relation avec la configuration des "sites" moléculaires d'action des anti-inflammatoires :

III.1 - Relations structure-activité

Sous l'impulsion de HANSCH, de nombreuses recherches ont été faites. Dans le seul domaine des antiinflammatoires, on peut relever plusieurs publications concernant des cétoacides aromatiques (62), des structures amino-indazoliques (197), des analogues de la phénylbutazone (162). Il faut ajouter les travaux de HANSCH lui-même, déjà anciens, et les interventions de très haut intérêt doctrinal qui ont marqué le "séminaire" des 25-26 mars 1974 (112).

III.2 - Distances interatomiques et "modèles" de sites

En même temps qu'il confirmait les propriétés anti-inflammatoires de l'oxime de l'acétyl-4 phénoxyacétyl)-1 pipéridine, BOUCHERLE, en 1974 (34), faisait étudier par radiocristallographie les distances interatomiques et les valeurs des angles intramoléculaires de cette substance. Il ne paraît pas douteux que ce travail est à l'origine des conceptions de l'auteur concernant l'action antiinflammatoire à l'échelle moléculaire (62, 71).

III.3 - Structures potentiellement actives

- Ces deux points étant précisés, quelles ont été les structures reconnues "potentiellement" ou effectivement antiinflammatoires ?

III.3.1 - Alcaloïdes

On aura remarqué combien étaient peu nombreux les alcaloïdes à propriétés antiinflammatoires : colchicine (spécifique de l'inflammation douloureuse qu'est l'accès de goutte et dont le mécanisme d'action n'est pas élucidé), paravallarinol (n°114). Cependant quelques dérivés de la papavéraldinoxime, obtenue par synthèse, manifestent des propriétés antiinflammatoires ; elles ne sont pas supérieures à celle de l'aspirine (42).

III.3.2) Alcools, acides, amides

Les alcools acétyléniques (78) ont une telle diversité d'actions (hypotensive, analgésique, spasmolytique, antiinflammatoire) que celles qui nous intéressent passent au second plan. Les dérivés substitués d'acides alcanoïques, en particulier les amides voisines de l'Ibuprofène (n° 90) et du Kétoprofène (n° 97 bis) ont été largement prospectées (228). De même, les dérivés des acides phénylacétique, phénoxy-acétique (34), benzoylphénylacétique (5), pyrroledicarboxylique (142), thiazolylacétique (146), ces derniers intéressants surtout pour leur bonne tolérance gastrique. Enfin des propriétés antifibrinolytiques ont été reconnues chez un dérivé aminé d'acide cyclobutane acétique (156).

Notons une étude concernant les esters cyanohydrocinnamiques (185), qui sont actifs; une autre sur les dérivés des azabicyclononanes (1) où l'échec a été total. Des dérivés d'acides hydroxamiques dont on connaît déjà un représentant, le Bufexamac (n° 38) ont été préparés (178).

III.3.3) Dérivés furanniques et benzofuranniques

Les benzofurannes substitués étudiés peuvent être soit antiinflammatoires, soit hypocholestérolémiants (9). Les thiénopyridines furanniques (188) doivent être mentionnées dans ce groupe ; nous les retrouverons parmi les dérivés soufrés qui ont déjà une place importante parmi les antiinflammatoires (voir tableau II page 54).

III.3.4) Dérivés indoliques

Comme il fallait s'y attendre, la prospection de la série indolique qui a déjà fourni près d'une dizaine d'antiinflammatoires, avec en tête l'indométacine (n°91) a continué. Six structures différentes, de la série des alkoylacylindoles ont donné lieu à une étude très complète (4). Des indolizinyropyridylcétones ont été également prospectées (210)

III.3. 5) Dérivés imidazoliques et triazoliques

L'étude de ces deux séries qui a fourni respectivement le nimazole (n°108) et l'acide fenclozique (n° 7) a repris ; elle n'a conduit parmi ces nouveaux composés étudiés, qu'à des effets "significatifs mais discrets" (147).

III.3.6) Oxazols, oxazines, azines, triazines

Les propriétés antiinflammatoires des dérivés oxazoli-ques sont connues depuis 1968 (134) ; le groupe est toujours étudié. On y trouve des dicarbamoyl oxazoles (235) ; les propriétés antiinflammatoires chez ces derniers étant toujours associées à un pouvoir ulcérogène élevé.

Deux dérivés triazoli-ques ont un effet "discret" mais "significatif" (147).

La structure benzoxaloninonique (31) n'avait pas initialement montré de propriétés remarquables, aucune des structures étudiées n'ayant une action supérieure à celle de l'aspirine ; par contre les β -aminocétones dérivées (48), par la multiplicité des effets observés, à la fois antiinflammatoires (antagonistes de la bradykinine, de la sérotonine, de l'histamine) et sédatives du système nerveux central, méritent une attention particulière. Toujours dans la série des oxazines, signalons que les tétrahydrooxazinethiones ont fourni déjà quatre dérivés intéressants dont l'étude se poursuit (194).

III.3.7) Pipérazine, pipéridine, pyridine

Ces structures hétérocycliques azotées ne font sans doute que "participer" à l'activité antiinflammatoire ; elles sont introduites aujourd'hui presque systématiquement dans les molécules nouvelles. Il ne faut donc pas s'étonner de les rencontrer fréquemment associées à d'autres structures. Tel est le cas des acides aminopyridiniques (139), des pipérazinylpyridines substituées (238), des pyridylcétones à structure indolique (98), des indolizinyldicarbamoylpyridines (210) et - par extension - des pyridazones substituées (184), ainsi que des dérivés d'acides pyrrolacétiques (98), des amides d'acides pyrrolidicarboxyliques et de l'hydrazobenzène (142), et des γ -pyrro-phtalones (186, 187) sans oublier les pyridopyrimidines (173).

III.3.8 - Quinoléines, quinoxalines

On n'a pas oublié la découverte, due au hasard, des propriétés antiinflammatoires de la chloroquine (n° 43), ni celles du cinchophène (n° 45).

Les antimalariques tels que la chloroquine, manifestent leurs propriétés antiinflammatoires tardivement , après parfois plusieurs mois. La série est toujours prospectée et représentée par des décahydroquinoléines (191,192) et des triazoloisoquinoléines (35). L'extension de la structure de la glafénine, analgésique pur, de plus en plus souvent associé aux traitements antiinflammatoires, n'a pas fait sortir des composés étudiés de leur cadre initial (6).

La structure quinoxalinique, contrairement aussi à l'attente, n'a pas fourni d'antiinflammatoires (83)

III.3. 9 - Thiols, thiophène, dérivés soufrés

Nous avons déjà signalé les quelques tentatives faites pour introduire un atome de soufre dans des molécules nouvelles, à visées antiinflammatoires. Tel est le cas des dérivés de la benzodioxépine et de ses isostères soufrés (97) dont les représentants n'ont cependant qu'une activité à peine égale à la moitié de celle de la cortisone. Les tétrahydrooxazinethiones (194) ont déjà été mentionnées, ainsi que les thiénopyridines furanniques (188). Les acides arylthiazolylacétiques ont donné naissance à des analogues tétrazolés, d'activité médiocre (146). Plus prometteurs apparaissent les composés de la série du thiophène (55).

Cette revue, nécessairement incomplète, ainsi que nous l'avons expliqué en commençant, permet de se faire une idée des voies de recherches actuelles concernant les antiinflammatoires.

Les discussions en cours sur les relations structure-activité apporteront sans doute des perfectionnements utiles, malgré les doutes que certaines émettent sur l'efficacité de la méthode.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

Considérations ayant orienté les recherches

I - CHIMIE DES ANTIINFLAMMATOIRES CYCLOBUTANQUES

I.1 - Structures - Synthèses

I.2 - Composés étudiés

II - MESURE IN VITRO DE L'ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE

II.1 - Origines de la technique proposée

II.2 - Description - Fiche technique

II.3 - Résultats - Tableaux et graphiques

II.4 - Etude statistique des résultats

III - CAS PARTICULIER DE L'ESTER PHENOLIQUE CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE DE L'ACIDE SALICYLIQUE

IV - PROBLEME DE L'INVERSION D'ACTION POSSIBLE DE L'ACIDE SALICYLIQUE

V - MESURE IN VIVO DE L'ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE

V.1 - Méthodes utilisables

V.2 - Résultats de l'étude de l'oedème à la carragénine

VI - DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS ET CONCLUSIONS

VI.1 - Discussion

VI.2 - Conclusion

Annexes

A - Liste des structures chimiques des médicaments antiinflammatoires

I - Remarques préliminaires

II - Molécules antiinflammatoires (annexes 1 et 2)

1) Médicaments inscrits à l'Index Nominum

2) Liste complémentaire

B - Définition de quelques termes ou sigles employés dans ce travail

BIBLIOGRAPHIE

Les recherches personnelles ont été déterminées par les considérations suivantes :

- CARRAZ et MASSOUD ont montré que le sérum antilymphocyte à forte concentration (10^{-2}) potentialise l'action inhibitrice sur la migration des leucocytes normaux, de l'acide acétylsalicylique et de différents immunodépresseurs chimiques. A faible concentration au contraire (10^{-7}) le sérum antilymphocyte lève l'inhibition due aux immunodépresseurs mais ne lève pas celle due à l'acide acétylsalicylique (45,152). Cette constatation est d'autant plus intéressante que parmi les immunodépresseurs testés par l'équipe de CARRAZ et collaborateurs figure, à côté de l'acide acétylsalicylique, la méthylprednisolone, qui possède aussi des propriétés antiinflammatoires.

- P. VERGNON, après avoir étudié en détail la pharmacochimie de l'acétyl-1 vinyl cyclopropane (247, 249) avait entrepris l'examen de composés du cyclobutane, qui se sont révélés, contre toute attente, doués d'activité analgésique et antiinflammatoire (99,251).

- Dès le début de nos recherches, nous avons envisagé d'associer dans une même molécule, deux structures antiinflammatoires celle de l'acide cyclobutylcarboxylique et celle des salicylés. L'étude a été faite sur l'ester phénolique cyclobutane carboxylique de l'acide salicylique, sorte d'analogue cyclobutanique de l'aspirine.

- La poursuite de toute recherche pharmacochimique suppose, sitôt réalisée une synthèse, le tri pharmacologique (screening) permettant de savoir à quel type d'activité se rattache la molécule préparée.

En ce qui nous concerne, il nous fallait confirmer et surtout mesurer l'activité antiinflammatoire.

Les méthodes ne manquent pas (nous en avons dénombré une trentaine !) mais elles sont longues et donnent souvent des résultats contradictoires. Nous avons alors pensé mettre à profit l'étude des réactions des leucocytes, cellules qui sont au centre de la réaction inflammatoire. Nous avons choisi d'emblée les leucocytes humains pour des raisons déjà exposées (voir page 38).

Bien entendu , ce sont les dérivés cyclobutaniques qui ont été testés en priorité, et comme, dans ce domaine, la référence à une molécule antiinflammatoire déjà connue est indispensable, nous avons fait choix de molécules de structures voisines . L'acide (isobutyl-4 phényl)-propionique (Ibuprofen n° 90 ou [®] Brufen) nous a paru l'étalon le plus convenable .

Dans un domaine où les travaux antérieurs n'étaient représentés que par ceux conduits à l'Institut Pasteur, il nous fallait avancer avec prudence. De là l'importance que nous avons cru devoir donner à l'étude statistique de nos résultats (p. 92). Ils ont été confrontés à ceux déduits du "test" le plus fréquemment employé pour manifester une activité antiinflammatoire : l'oedème à la carragénine.

x
x x

L'ordre adopté dans l'exposé de ces recherches ne correspond pas exactement à celui de notre démarche.

Nous envisagerons successivement :

-
- (x) Nous avons également inclu dans notre programme de travail l'examen de l'acide p.isobutylphénylacétique (Ibufénac n° 89) fabriqué par le même laboratoire qui diffuse l'Ibuprofène. Mais le produit n'a pu nous être fourni en temps utile et LAPIERE indique qu'il a été retiré du commerce en raison de sa toxicité hépatique (I39) , comme d'ailleurs l'acide fenclozique . (II3)

- I - La chimie des antiinflammatoires dérivés du cyclobutane,
- II - La mesure in vitro de l'activité antiinflammatoire
- III - Le cas particulier de l'ester phénolique cyclobutane carboxylique de l'acide salicylique,
- IV - Le problème de l'inversion d'action possible de l'acide acétylsalicylique,
- V - La mesure in vivo de l'activité antiinflammatoire,
- VI - L'interprétation des résultats et les conclusions.

I - CHIMIE DES ANTIINFLAMMATOIRES DE LA SERIE CYCLOBUTANIQUE

La découverte de propriétés antiinflammatoires, dans la série cyclobutanique est le fait du hasard. Une seule considération a orienté les recherches vers l'acide cyclobutane carboxylique (99) c'est l'existence de propriétés antiinflammatoires dans de nombreux composés à caractère acide (107). Quant aux variations sur la structure des dérivés de l'acide cyclobutane carboxylique, elles ont été motivées, sur le plan théorique, par le souci de distinguer la part qui revient à la présence de l'anneau cyclobutanique et celle qui revient aux substituants (99,107,249,251,252). Dans ce vaste programme en cours de réalisation (251) les structures suivantes ont été préparées :

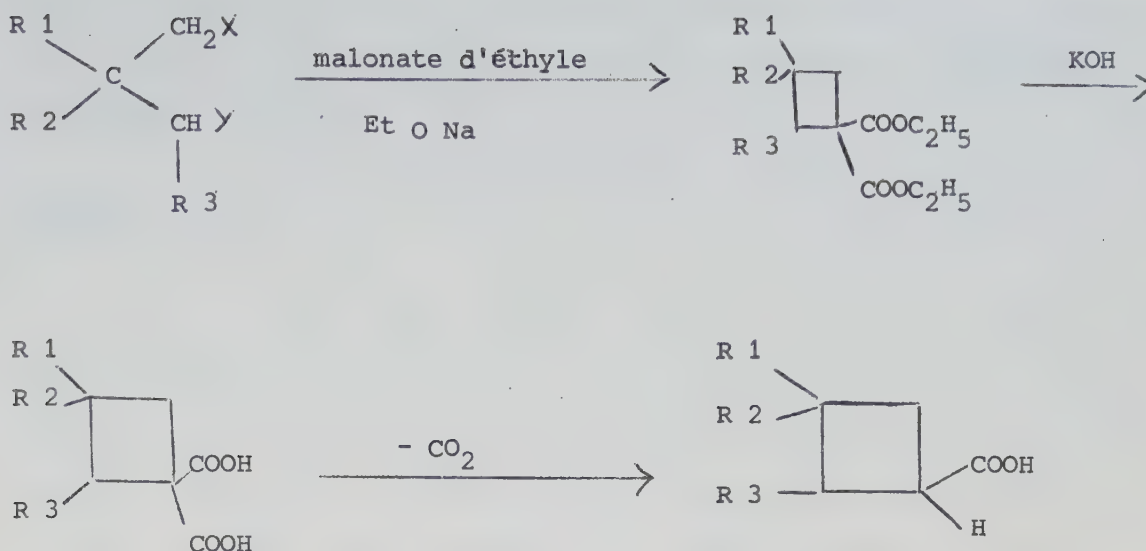
Tableau III page 67

Synthèse des acides résultant d'un allongement de la chaîne (251)

Les acides 1 et 2 sont déjà décrits (172). L'acide 2 est préparé à partir de l'acide 1 en passant par l'alcool 12, le tosylate ⁽²⁾ 14, et le nitrile 16. L'acide 3 est préparé à partir de 2 de la façon suivante : $Al Li H_4$, agissant sur l'acide 2, conduit à l'alcool 13 dont le paratoluène sulfonate (124), traité par le cyanure de potassium dans le diméthylsulfoxyde fournit le nitrile 17. L'hydrolyse du nitrile conduit à l'acide 3.

Synthèse des acides substitués en positions 2 et 3

Le schéma général de préparation est le suivant : (251)



Pour les acides 1, 5, 8, la condensation est réalisée par action du malonate d'éthyle sodé respectivement sur les chloro-1 bromo-3 propane (I72), le dibromo-1,3 butane (25,I3I) et le diméthyl-2,2 diiodo 1,3 propane (44).

Pour l'acide 6, la condensation est réalisée à partir du ditosyloxy-1,3 méthyl-2 propane (GRANGER et GIRARD I07). L'acide 7 est obtenu directement par action du chlorure de sulfuryle sur l'acide cyclobutane dicarboxylique-1,1 (I69) en présence de peroxyde de benzoyle.

On remarquera qu'en raison de sa structure spatiale, l'anneau cyclobutanique est le plus souvent plissé : l'angle des deux plans de la conformation "hamac" variant selon les composés. En outre on conçoit que la position des substituants entraîne diverses possibilités d'isomérie. En ce qui concerne les composés dans lesquels le cyclobutane est substitué en 1,3 (composés qui font l'objet de ce travail) existe une possibilité d'isomérie cis-trans ; c'est le cas également des acides 5, 6, 7 qui sont des mélanges d'isomères cis et trans en proportions sensiblement égales. L'isolement des isomères pose des problèmes délicats et les mesures d'activités ont été faites sur le mélange. La structure des composés du tableau III est confirmée par l'étude des spectres U.V. et I.R. ou de résonance magnétique nucléaire. Ces données ne sauraient trouver place dans le cours de ce travail. La pureté, assurée par plusieurs recristallisations successives, ainsi que l'identité des composés, ont été confirmées par la détermination du point de fusion et/ou des

caractéristiques de la fusion, par enregistrement automatique au moyen de l'appareil de METTLER selon la méthode développée par ROCHANDEL et VERGNON (203, 250)

Composés étudiés

Les composés étudiés en détail et à la fois par les méthodes pharmacodynamiques courantes, et par la mesure de l'inhibition de la migration leucocytaire ont dû nécessairement être limités à un petit nombre, d'abord parce que nous avons volontairement choisi les plus actifs, ensuite parce que l'étude de la migration leucocytaire, telle que nous l'avons pratiquée pour en apprécier la valeur, a toujours comporté de nombreuses mesures et l'étude simultanée d'étalons de référence de l'activité ; essentiellement l'acide acétylsalicylique (dans nos premiers essais) et surtout l'acide isobutyl-4 phényl)-2 propionique (Ibuprofène) dans la seconde partie du travail, partie que nous désirions étayer par des calculs statistiques.

Cette double condition imposée à nos essais expérimentaux nous a conduit à restreindre le nombre des composés choisis.

Après quelques essais d'orientation, nous avons finalement fait choix, en raison de leur activité antiinflammatoire plus marquée, de trois dérivés phénylés, à savoir :

- acide phényl-3 cyclobutane carboxylique (réf. n° 25, tableau III) désigné pour plus de commodité au cours du travail par la lettre C,

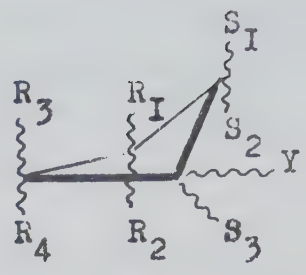
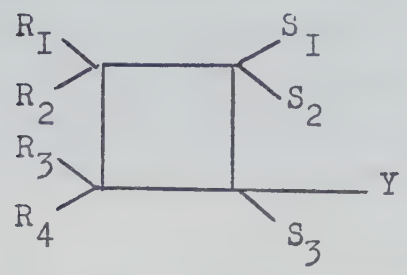
- acide phényl-3 cyclobutane acétique (réf. n° 27, tableau III) désigné pour plus de commodité par la lettre A.

- acide (phényl-3 cyclobutyl) 2 propionique (réf. n° 28, tableau III) plus communément appelé au cours du travail : acide phényl-3 cyclobutane propionique et désigné par la lettre P,

- l'association d'une structure cyclobutanique et d'une structure salicylique, représentée par l'ester phénolique cyclobutane-carboxylique de l'acide salicylique (réf. n° 29 , tableau III) fera l'objet d'un chapitre séparé (voir p.106 à 113)

T A B L E A U III - STRUCTURES CYCLOBUTANIQUES
EN COURS D'ETUDE

Schéma général :



N.B.- Aux cases blanches correspondent un atome d'Hydrogène (H)

Ref	R _I	R ₂	R ₃	R ₄	S _I	S ₂	S ₃
I	H	H	H	H	H	H	COOH
2							CH ₂ COOH
3							CH ₂ -CH ₂ -COOH
4							CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH
5			CH ₃				COOH
6	CH ₃						COOH
7	Cl						COOH
8	CH ₃	CH ₃					COOH
9							
10							
11							
12							CH ₂ OH
13							CH ₂ -CH ₂ OH
14							CH ₂ OTS
15							CH ₂ -CH ₂ OTS
16							CH ₂ -C≡N
17							CH ₂ -CH ₂ -C≡N
18							CH ₂ -CH ₂ -CH< COOC ₂ H ₅ COOC ₂ H ₅
19			C ₂ H ₅				COOH
20			C ₃ H ₇				COOH
21			C ₄ H ₉				COOH
22			CH ₃ >CH CH ₃				COOH
23			CH ₃ >C CH ₃ CH ₃				COOH
24	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅					COOH
25			C ₆ H ₅				COOH (C)
26			C ₆ H ₅ -CH ₂				COOH
27			C ₆ H ₅				CH ₂ -COOH (A)
28			C ₆ H ₅				CH-COOH (P) CH ₃
29							

Les trois premiers composés (C - A - P) ne posent aucun problème : ni sur le plan de leur toxicité qui est de l'ordre de 700 à 1000 mg/kg chez la souris (donc pratiquement atoxiques), ni sur celui de leurs solubilités, largement suffisantes dans les conditions de mesure de l'inhibition de la migration leucocytaire.

Nous ne mentionnerons et nous ne discuterons que ce qui a trait à la seule activité antiinflammatoire, objet de ce travail, mais sans pour autant vouloir ignorer que, selon une règle très générale, les deux activités antiinflammatoire et analgésique co-existent dans la même molécule.

x
x x

Ces quelques points étant précisés, nous diviserons la suite de l'exposé en deux parties : l'une consacrée à la mesure de l'indice de migration leucocytaire, l'autre à la mesure de l'activité antiinflammatoire in vivo.

II - MESURE IN VITRO DE L'ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE DE TROIS DERIVES ACYLES DE L'ACIDE PHENYL 3 CYCLOBUTANE CARBOXYLIQUE (Méthode de Mesure et résultats)

Après avoir rappelé les origines de la technique, nous en donnerons une description détaillée (sous forme de fiche technique). Nous présenterons ensuite nos résultats ainsi que ceux obtenus avec deux antiinflammatoires de référence, l'acide(isobutyl-4 phényl)-2 propionique (Ibuprofène) et l'acide acétylsalicylique (Aspirine).

Nous ferons enfin une étude statistique des résultats avant d'en discuter la signification.

x
x x

II.1 - Origine de la technique proposée

Nous avons montré que les cellules blanches de l'organisme (cellules du système histiocyttaire, éléments blancs du sang circulant) étaient à des degrés divers, impliqués dans le phénomène inflammatoire (voir p 38).

- En 1932, RICH et LEWIS étudièrent l'allergie dans la tuberculose (198) en mettant à profit leurs observations sur les déplacements cellulaires. Ils cultivaient des fragments de rate de lapins sensibilisés, et constataient que l'addition de tuberculine en milieu de culture, inhibe la migration des cellules de ces fragments , migration qui se fait normalement autour de "l'explant"^Q, quand les cellules sont cultivées en absence de tuberculine.

- En 1962, GEORGE et VAUGHAN observèrent que l'aptitude à la migration, étudiée in vitro, à partir de tubes capillaires, de macrophages provenant d'animaux allergiques à la tuberculine, était inhibée lorsque le milieu où ils étaient cultivés, était additionné de tuberculine purifiée (PPD[±]) (95).

Ces auteurs avaient mis au point une méthode d'étude d'inhibition de la migration des macrophages : leur technique, largement exploitée par la suite, et encore de nos jours (137) a dû son succès au fait qu'elle apparaissait "comme un modèle in vitro des réactions d'hyper-sensibilité retardée" (26,27,32).

C'est la difficulté de sélectionner des macrophages humains qui a fait par la suite remplacer ces cellules par les leucocytes du sang périphérique. De là est née en 1967, la technique de SOBORG et BENDIXEN (15, 16, 222) dont les applications ont été et sont encore très étendues (26, 27, 36, 37, 76, 84, 148, 164, 165, 166, 167, 220, 257).

Dans le test de migration leucocytaire (TML ^a) on utilise, pour la culture, un milieu liquide. Des variantes ont été proposées, préférant un milieu solide, tel l'agarose ^a (19, 20, 52, 53, 86). Nous avons nous-mêmes essayé la migration en agarose, mais nous ne l'avons pas retenue et ne mentionnons pas ces essais ; en effet contrairement aux affirmations de l'auteur (54) ce test nous a paru plus délicat, plus difficile à interpréter que celui de SOBORG (222). La technique de SOBORG , adaptation de la technique initiale de GEORGE et VAUGHAN (95), que nous avons finalement adoptée, comporte l'introduction dans de petits tubes capillaires de leucocytes préalablement isolés par centrifugation. Lorsque ces capillaires, chargés de leucocytes, sont placés dans un milieu de culture liquide, assurant leur survie, les cellules migrent en prenant à l'extrémité du tube, un aspect d'éventail assez caractéristique.

Certains chercheurs se sont demandés quels éléments constituaient la nappe de cellules ayant migré ; ils ont reconnu une partie centrale dont la composition cellulaire est la même que celle du mélange initial, entourée d'un halo externe, formé essentiellement de polynucléaires (152 , 208). Tous les auteurs , en particulier MITCHELL (159) ont insisté sur la nécessité de vérifier que les leucocytes utilisés sont des cellules bien vivantes, ce qu'ils contrôlent par l'épreuve dite "d'exclusion du bleu trypan " (144, 175, 190, 208) on a proposé d'autres colorants (182) mais l'utilisation du bleu trypan semble être une très bonne appréciation de l'intégrité des membranes cellulaires (23).

On peut cependant faire remarquer que, dans un prélèvement de leucocytes normaux, placés dans un milieu assurant leur survie, les leucocytes vivants sont toujours en large excès par rapport aux leucocytes morts. On peut donc penser que les points atteints par le "front de migration" des cellules n'est pratiquement pas influencé par la mort

éventuelle de quelques unes d'entre elles. Néanmoins, nous nous sommes toujours assuré que le taux de survie des leucocytes ne subissait pas pendant la mise en route de l'expérience et au cours des manipulations auxquelles ils sont soumis (centrifugations , lavages) de modifications notables; Pour cette vérification, nous avons mis au point une méthode inspirée de celle que CARRAZ et collaborateurs utilisaient dans leurs études de lymphocytotoxicité du sérum antilymphocytaire (46). Le "test de viabilité des cellules", dont on lira le mode opératoire détaillé au paragraphe 6 de la fiche technique page 72 , nous a démontré que la viabilité des leucocytes, dans les délais de l'expérience, est satisfaisante , à toutes les concentrations expérimentées, pour tous les corps, à l'exception de l'aspirine, en présence de laquelle la viabilité diminue fortement à partir de la concentration de 5000 $\mu\text{g/ml}$.

L'expansion des leucocytes en dehors du capillaire n'est pas indéfinie. La migration s'arrête spontanément. Elle est maximale en six à dix heures. Il n'y a aucun inconvénient à ne lire le résultat que beaucoup plus tardivement, le lendemain par exemple.

II.2 - Description de la technique (fiche technique)

Nous avons pris conscience, après une certaine pratique, que des résultats cohérents, d'un expérimentateur à l'autre, supposent une exécution scrupuleuse d'un mode opératoire parfaitement codifié.

Nous lui donnerons la présentation d'une "fiche technique" en distinguant successivement ses étapes successives :

- 1 - Obtention et numération des leucocytes,
- 2 - Répartition du milieu de culture additionné ou non de la substance à essayer,
- 3 - Préparation des capillaires,
- 4 - Migration proprement dite,
- 5 - Mesure de l'aire de migration et calcul de l'indice,
- 6 - Vérification de la viabilité cellulaire.

FICHE TECHNIQUE

Détermination de l'indice de migration leucocytaire (I.M.) (Etude des antiinflammatoires)

- Principe : mesures comparées de la "surface de migration" , hors d'un tube capillaire, de leucocytes humains, dans un milieu de survie additionné ou non de la substance à étudier.

- Matériel et réactifs :

Toute la verrerie doit être stérile et les différentes opérations doivent être réalisées le plus stérilement possible.

1) Matériel :

Tubes capillaires : microhématocrites $\varnothing$ 1,45-1,75 x 75 mm "qualité internationale"

Tubes à hémolyse de 5 ml

Boîtes de Pétri en matière plastique $\varnothing$ 35 mm; type "nuncion" ou "falcon"

Matériel courant de laboratoire : ballons jaugés, seringues et aiguilles, pipettes de précision, flacons pour prélèvement (60 ml), bec bunsen, pompe à vide, lime à ampoules, pince fine, papier pH, colle aux silicones.

Dispositifs de filtration à membrane millipore (diamètre des pores : 0,45 μ)

Balance de précision

pHmètre

Centrifugeuse : 6000 T/M à contrôle de température intérieure

Armoire frigorifique

Etuve spéciale à contrôle automatique de température et humidité

Supports à bords plats, en pyrex de préférence, à fond parfaitement plan (30 x 30 environ)

Niveau

Microscope

Cellules de Thoma (numération des éléments)

Agrandisseur lumineux

Papier calque ou papier rhodoïd

Planimètre

Calculatrice

Matériel spécial pour le test de viabilité : pipettes Pasteur

cellules de Bürker

bain-marie thermostaté à + 37°

(avec thermomètre)

avertisseur sonore

2) Réactifs

Solution d'héparine⁽¹⁾

Liquide de Turk (numération des leucocytes)

Liquides de Hanks⁽²⁾ pour lavage des cellules

Sérum de poulain

Milieu 199 modifié de l'institut Pasteur⁽³⁾

Pour le test de viabilité : solution mère de bleu trypan à deux pour cent
sérum physiologique stérile.

(1,2,3) voir page suivante

- (1) L' [®] Héparine Choay et la [®] Liquémine Roche, contiennent toutes deux 5000 unités internationales d'héparine par ml. Elles ne diffèrent que par la nature et la quantité de conservateur ajouté : 2,5 mg de métacrésol dans l' [®] Héparine Choay, 5 mg de phénol + 1 mg de métabisulfite de sodium dans la [®] Liquémine. Nous avons systématiquement préféré l'Héparine Choay : à partir du soluté du commerce, nous avons réalisé une dilution au 1/25° dans le sérum physiologique stérile ; et nous l'avons répartie dans les flacons à prélèvement pour que la concentration de l'anticoagulant dans le sang soit de 600 UI/ml.
- (2) Le liquide de Hanks est une solution saline isotonique, glucosée et équilibrée, (Cl^- , SO_4^{--} , PO_4^{---} , CO_3H^- , K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , glucose) tamponnée à pH compris entre 7,2 et 7,4 ; il est préparé par dilution dans l'eau bidistillée des ampoules livrées par l'Institut Pasteur, puis filtré sur membrane millipore;
- (3) La composition exacte du "Milieu 199 modifié de l'Institut Pasteur" n'est pas divulguée. Elle s'apparente à celle du milieu synthétique 199 de MORGAN et PARKER (161), dont la formule très complexe tient compte de tous les besoins cellulaires. Il contient, à côté des glucides (glucose, D-ribose) quelques lipides (acide oléique), des sels minéraux (ceux présents dans le liquide de Hanks mentionné ci-dessus), des amino-acides indispensables (valine, leucine, isoleucine, lysine, méthionine, thréonine, phénylalanine, tryptophane), des facteurs de croissance (arginine, proline, sérine, tyrosine, cystine), des vitamines (acide paraaminobenzoïque = PAB) biotine, pantothénate de calcium, acide folique, acide nicotinique, inositol, pyridoxine, riboflavine, thiamine, acide ascorbique (C), rétinol (A), α -tocophérol (E), calciférols (D), phytoménadione (K 1), des bases puriques (adénine, guanine, hypoxanthine) et pyrimidiques (thymine, uracile) nécessaires aux synthèses protéiques, ainsi que des antibiotiques pour éviter les contaminations. Le milieu contient aussi un indicateur de pH, qui est le rouge de phénol (ou phénol-sulfone-phtaléine) à la très faible concentration de 0,02 g/l, non toxique pour la cellule. Le pH est compris entre 7 et 7,2. Nous préparons le milieu par dilution dans l'eau bidistillée des ampoules livrées par l'Institut Pasteur. Il est encore enrichi par additon de 10 % V/V de sérum de poulain. Après vérification au pH mètre, il est finalement stérilisé par filtration sur millipore afin de retenir les bactéries. Réparti en flacons stériles bien bouchés, de préférence en verre coloré, car il craint la lumière, le milieu 199 enrichi peut être conservé trois semaines à un mois au réfrigérateur.

Mode opératoire

1) Obtention et numération des leucocytes

(1)

Prélever 30 ml de sang veineux provenant de sujets sains ne recevant aucun médicament, en flacons héparinés contenant 600 UI/ml d'héparine. Laisser sédimenter une heure à + 37 ° dans l'étuve saturée d'humidité⁽²⁾. Aspirer à la seringue, la couche supérieure riche en éléments blancs, en s'aidant d'une aiguille dont le biseau effleure la limite supérieure des hématies, et en veillant à en entraîner le moins possible. Répartir ce liquide en deux ou trois tubes à hémolyse stériles. Centrifuger 8 minutes à 200 g et à +20°C, jeter le surnageant. Laver les culots trois fois, en centrifugeant chaque fois, avec le liquide de Hanks stérile. Réunir finalement les cellules dans un seul tube.

Numération des éléments : remettre en suspension les cellules dans 1 ml de milieu 199 enrichi. Procéder à leur numération sur 0,05 ml de suspension cellulaire additionnée de 0,45 ml de liquide de Turk² qui lyse les hématies, puis ajuster dans le milieu à 20 000 $\pm$ 10 % de leucocytes par mm³.

2) Répartition du milieu de culture additionné ou non de substance à essayer. Le substance est dissoute dans le milieu 199 enrichi (solution mère). Des volumes convenables de cette solution sont mesurés dans les boîtes de pétri et complétés à 1 ml avec le milieu 199 selon la concentration que l'on veut obtenir. Quatre boîtes sont préparées pour chacune des concentrations à étudier. Quatre boîtes contenant le milieu 199 seul servent de témoin.

3) Préparation des capillaires

Laisser monter par capillarité la suspension de leucocytes dans les tubes à microhématocrites jusqu'aux 2/3 environ de leur hauteur. Sceller à la flamme la partie restée libre. Laisser refroidir.

(1) Au pli du coude

(2) L'addition de dextran, préconisée par certains pour "accélérer la sédimentation", n'est pas nécessaire.

Centrifuger 10 minutes à 200 g. Au moyen d'une lime à ampoules, couper le microtube perpendiculairement à l'interface cellules-surnageant.

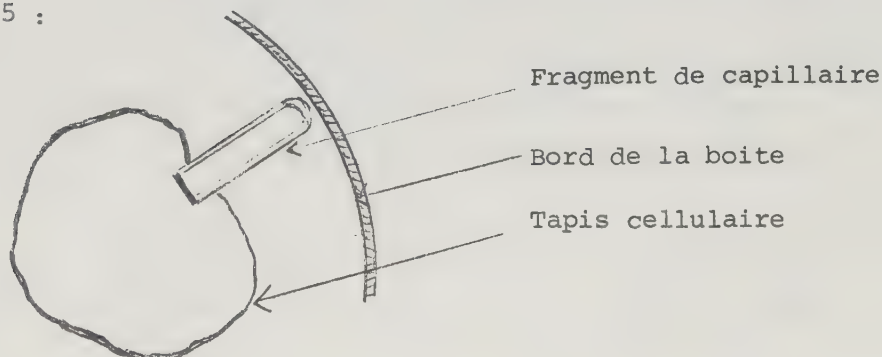
Introduire les fragments de capillaires contenant les leucocytes dans les boîtes que l'on a préparées ; ces fragments sont fixés au fond et contre le bord de la boîte, en s'aidant d'une pince, après les avoir enduits légèrement de "colle aux silicones", leur partie ouverte dirigée vers le centre (voir schéma). Fermer les boîtes de Pétri.

4) Migration proprement dite

Disposer les boîtes sur des supports en pyrex et introduire ces supports bien horizontalement dans l'étuve spéciale saturée d'humidité et réglée à + 37°C. Si l'expérience est préparée dans la soirée, les boîtes seront retirées le lendemain matin : les leucocytes ont migré hors des tubes capillaires, en formant une surface arrondie (voir schéma).

5) Mesure de l'aire de migration et calcul de l'indice

Figure 5 :



Placer chaque boîte sur la platine d'un agrandisseur lumineux permettant de projeter l'image du tapis cellulaire formé. Le grandissement doit être tel que la "surface de migration" ait un diamètre voisin de 5 cm. Sur un papier calque ⁽¹⁾, tracer au crayon les limites de la zone de migration en excluant l'image du capillaire (figure trait plein). Planimétrer ⁽¹⁾ la surface de migration ⁽²⁾.

-
- (1) Calque supérieur 70-75 g/m² pour dessins industriels. Planimètre Amsler dont le vernier a été réglé à une position assurant la précision maximum de l'évaluation des surfaces.
- (2) La pesée à 0,1 mg près, de chaque surface de migration dessinée sur papier rhodoïd spécial, d'épaisseur homogène, et découpée ensuite au ciseau fin, est un procédé de mesure utilisable mais moins rapide.

Prendre les moyennes des surfaces correspondant aux témoins, soit S_T et à l'essai soit S_E .

L'indice de migration est par définition : $IM = S_E/S_T$.

6) Vérification de la "viabilité cellulaire"

Elle a pour objet de s'assurer que les cellules en migration n'ont pas subi de dommages au cours des manipulations auxquelles elles ont été soumises et que l'inhibition de migration obtenu avec certaines concentrations de la substance à étudier n'est pas due à une éventuelle toxicité de cette substance sur la cellule: réajuster la suspension de leucocytes à environ 7000 éléments par mm^3 .

Diluer extemporanément la solution mère de bleu trypan, au demi dans le sérum physiologique.

A une goutte de suspension leucocytaire ajouter :

- pour le témoin :

3 gouttes de milieu 199 enrichi

1 goutte de dilution de bleu trypan

- pour l'essai :

3 gouttes de milieu 199 enrichi contenant la substance essayée à la concentration maximale étudiée

1 goutte de dilution de bleu trypan.

Maintenir les tubes 10 minutes au bain-marie à 37°. En utilisant la cellule de Bürker^o, déterminer , pour le témoin, et pour l'essai, le pourcentage de leucocytes colorés et/ou lysés (compter au moins 100 éléments).

Le pourcentage des cellules colorées d'un témoin dont la vitalité est normale est toujours comprise entre 0 et 5 % et n'atteint que très rarement 5 % . La viabilité des leucocytes ayant servis à l'essai est considérée comme satisfaisante lorsque le pourcentage des cellules colorées n'excède pas 10 à 15 % (lorsque, en d'autres termes, le pourcentage des cellules colorées n'excède pas celui du témoin de plus de 10 % . La viabilité en fin d'expérience est déterminée de la même façon.

II.3 - Résultats et représentations graphiques

II.3.1 - Présentation des résultats expérimentaux

II.3.(A) - Acides alkylcyclobutanecarboxyliques substitués en positions 2 ou 3 :

- a) acide méthyl-2 cyclobutane carboxylique
 - b) acide méthyl-3 cyclobutane carboxylique
 - c) acide éthyl-3 cyclobutane carboxylique
 - d) acide n- propyl-3 cyclobutane carboxylique
- (tableau IV)

II.3.(B) - Acides phényl-3 cyclobutaniques

- à concentrations moyennes (tableau V)

- à fortes concentrations

tableaux VI, VII, VIII et figures 6, 7, 8

- a) acide phényl-3 cyclobutanecarboxylique (C) VI et 6
- b) acide phényl-3 cyclobutane acétique (A) . VII et 7
- c) acide (phényl-3 cyclobutyl)-2 propionique (P): VIII et 8)

II.3.(C) - Antiinflammatoires de référence :

- a) Acide (isobutyl-4 phényl)-2 propionique (ibuprofène)
(tableau et figure IX et 9)
- b) Acide acétylsalicylique (aspirine)
(tableau et figure X et 10)

II.3.(D) - Graphique d'ensemble concernant les acides phényl-3 cyclobutaniques et les antiinflammatoires de référence (figure 11).

II.3 - Résultats et représentations graphiques (suite)

II.3.2 - Remarque concernant les représentations graphiques

Recherchant essentiellement une comparaison des indices de migration in vitro, avec l'activité antiinflammatoire in vivo, nous avons finalement présenté nos résultats de la même façon que sont représentés, dans les tests pharmacodynamiques, les activités en fonction des doses administrées.

C'est une représentation semi-logarithmique dont les avantages bien connus sont les suivants :

- possibilité de faire figurer de très grandes marges de concentrations (celles-ci ont varié de 0,001 $\mu\text{g/ml}$ à 5000 $\mu\text{g/ml}$ dans nos essais d'orientation, de 250 à 5000 $\mu\text{g/ml}$ dans nos essais définitifs,

- obtention de droites permettant une lecture directe de la dose inhibitrice 50 % (DI 50) facile à comparer avec la dose efficace 50 % (DE 50) mesurée dans les essais sur l'animal.

IV .- INDICES DE MIGRATION D'ACIDES ALKYL-
CYCLOBUTANECARBOXYLIQUES SUBSTITUES
EN POSITIONS 2 ou 3.

CORPS EXAMINE : ACIDE <u>METHYL-2</u> CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE						
CONCENTRATION $\mu\text{g/ml}$	10	100	500	1000	2000	
Réf: GEN 750121	0.82	0.90	0.91	0.67	0.71	
1919/750217	0.87	0.83	0.81	0.52	0.67	
GRA 750218	0.91	0.88	0.85	0.69		
3088/750317	0.83	0.79	0.63	0.74	0.68	
3112/750318	0.80	0.74	0.83	0.80	0.77	
MOYENNE	0.84	0.82	0.80	0.68	0.70	
ECART TYPE $\pm$	0.05	0.06	0.10	0.09	0.05	
ECART STANDARD $\pm$	0.02	0.02	0.04	0.04	0.02	

CORPS EXAMINE : ACIDE <u>METHYL-3</u> CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE						
CONCENTRATIONS $\mu\text{g/ml}$	0.55	5.50	55.	550.	1100.	
Réf: DES 750128	0.89	0.93	0.85	0.79	0.53	
1919/750217	0.84	0.91	0.68	0.85		
GRA 750218	0.90	0.98	0.86	0.82	0.56	
3088/750317	0.78	0.87	0.76	0.86	0.54	
3112/750318		0.99.	0.89	0.88	0.62	
MOYENNE	0.85	0.93	0.81	0.84	0.56	
ECART TYPE $\pm$	0.05	0.05	0.08	0.04	0.04	
ECART STANDARD $\pm$	0.02	0.02	0.03	0.01	0.02	

CORPS EXAMINE : ACIDE <u>ETHYL-3</u> CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE						
CONCENTRATION $\mu\text{g/ml}$	2.25	22.5	225	1225	2250	4500
Réf : S.R.750203	0.80	0.72	0.67	0.29	0.28	0.17
1919/ 750217	0.86	0.80	0.64	0.20	0.35	
GRA 750218	0.90	0.79	0.75	0.40	0.46	0.26
3088/ 750317	0.73	0.70	0.76	0.18		0.08
3112/ 750318	0.86	1.03	0.38	0.38	0.42	0.20
MOYENNE	0.83	0.81	0.74	0.29	0.38	0.17
ECART TYPE $\pm$	0.07	0.10	0.08	0.09	0.07	0.09
ECART STANDARD $\pm$	0.03	0.04	0.03	0.04	0.03	0.04

CORPS EXAMINE : ACIDE <u>n-PROPYL-3</u> CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE							
CONCENTRATION $\mu\text{g/ml}$	0.001	0.01	0.10	1.	10.	100.	200
Réf: SR 750701			0.98	0.93	1.07	1.47	1.35
7532/750703	1.08	1.23	1.07	1.15	1.80	1.71	1.15
7612/750710	1.40	0.78	1.02	0.97	0.81	0.79	1.05

T A B L E A U V .-- INDICES DE MIGRATION DE TROIS
ACIDES PHENYL-3 CYCLOBUTANQUES
 (Concentrations moyennes)

REFERENCES	CONCENTRATIONS en µg/ml				
	I	IO	25	100	250
CORPS EXAMINE : Ac. <u>PHENYL-3 CYCLOBUTANE CARBOXYLIQUE</u> (C)					
MAN 760408	0.82	0.76	0.74	0.51	0.42
NOI 760408	1.30	1.08	1.06	1.03	1.15
FAY 760413	0.92	0.84	0.95	0.81	
LAG 760413	0.89	0.85	0.79	0.90	
DUS 760415	0.95	0.86		0.88	0.92
REV 760415	0.73	0.89	0.81	0.72	0.69
MOYENNE	0.93	0.88	0.87	0.80	0.79
ECART TYPE $\pm$	0.19	0.10	0.13	0.17	0.30
ECART STANDARD $\pm$	0.07	0.04	0.05	0.06	0.12
CORPS EXAMINE : Ac. <u>PHENYL-3 CYCLOBUTANE ACETIQUE</u> (A)					
MAN 760408	0.81	0.79	1.05	1.01	0.96
NOI 760408	1.20	0.81	1.00	0.87	0.85
FAY 760413	0.91	0.93	0.90	0.95	
LAG 760413	1.16	0.90	0.87	0.96	
DUS 760415	0.91	1.25	1.23	1.38	1.17
REV 760415	0.99	0.91	1.04	1.00	1.03
MOYENNE	0.98	0.93	1.01	1.02	1.00
ECART TYPE $\pm$	0.15	0.16	0.13	0.18	0.13
ECART STANDARD $\pm$	0.06	0.06	0.05	0.07	0.05
CORPS EXAMINE : Ac. <u>(PHENYL-3 CYCLOBUTANE)-2 PROPIONIQUE</u> (P)					
MAN 760408	1.38	1.39	1.38	1.24	1.25
NOI 760408	1.04	0.89	0.95	0.86	0.99
FAY 760413	0.93	1.08	1.00	0.97	
LAG 760413	0.78	0.92	0.90	1.16	
DUS 760415	1.02	1.28	1.39	1.50	1.71
REV 760415	1.17	1.02	1.09	1.07	1.22
MOYENNE	1.05	1.09	1.11	1.13	1.29
ECART TYPE $\pm$	0.20	0.20	0.21	0.22	0.33
ECART STANDARD $\pm$	0.08	0.08	0.08	0.09	0.13

SUBSTANCE EXAMINEE : ACIDE PHENYL-3 CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE (C)

REF. DES MESURES		CONCENTRATIONS EN $\mu\text{g/ml}$ DANS LE MILIEU				
		250	500	1000	2500	5000
CHA	760429	1.05	1.02	0.94	0.56	0.16
DUS	760415	0.92	0.93	0.82	0.61	0.45
FAY	760413		0.81	0.70	0.37	0.15
FAY	760513	0.74	1.15	0.97	1.00)	0.63
FOR	760506	0.98	1.32	1.00	0.67	0.39
GOUL	760513	1.22	1.13	0.52	0.63	0.49
GOUT	760504	1.03	0.87	0.93	0.37	0.41
LAF	760427	1.08	0.68	0.58	0.31	0.23
LAG	760413		1.07	0.86	0.53	0.23
MAN	760408	0.42)	0.71	0.40	0.29	0.15
MAN	760513	1.46	1.18	0.96	0.65	0.43
MOR	760504	1.11	0.90	0.73	0.44	0.30
NOI	760408	1.15	0.84	0.95	0.61	0.46
NOI	760504	0.98	0.82	0.66	0.48	0.47
PAR	760429	0.89	0.76	0.63	0.45	0.30
REC	760511	0.88	0.96	0.85	0.74	0.57
REV	760415	0.69	0.57	0.51	0.33	0.18
REV	760511	1.14	1.07	0.94	0.96	0.63
SAH	760427	0.57	0.35)	0.32	0.18	0.11
SOR	760506	1.42	1.31	1.13	0.71	0.55
MOYENNE		0.98	0.92	0.77	0.54	0.36
ECART TYPE $\pm$		0.26	0.24	0.22	0.21	0.15
ECART STANDARD $\pm$		0.06	0.05	0.05	0.04	0.03
Interv. de confiance des moy. $\left\{ \begin{array}{l} t_{0.05} \\ t_{0.01} \end{array} \right.$		0.85/1.11	0.082/1.02	0.67/0.87	0.46/0.62	(2)
		0.81/1.15	0.78/1.06	0.63/0.91	0.43/0.65	

N.B.- Les chiffres entre parenthèses correspondent à des mesures que nous avons dû éliminer à la suite du calcul des intervalles de confiance des mesures

- Signe (à gauche: mesure éliminée pr. résultat au risque 1%
- Signe) à droite: mesure éliminée pr. résultat au risque 5%

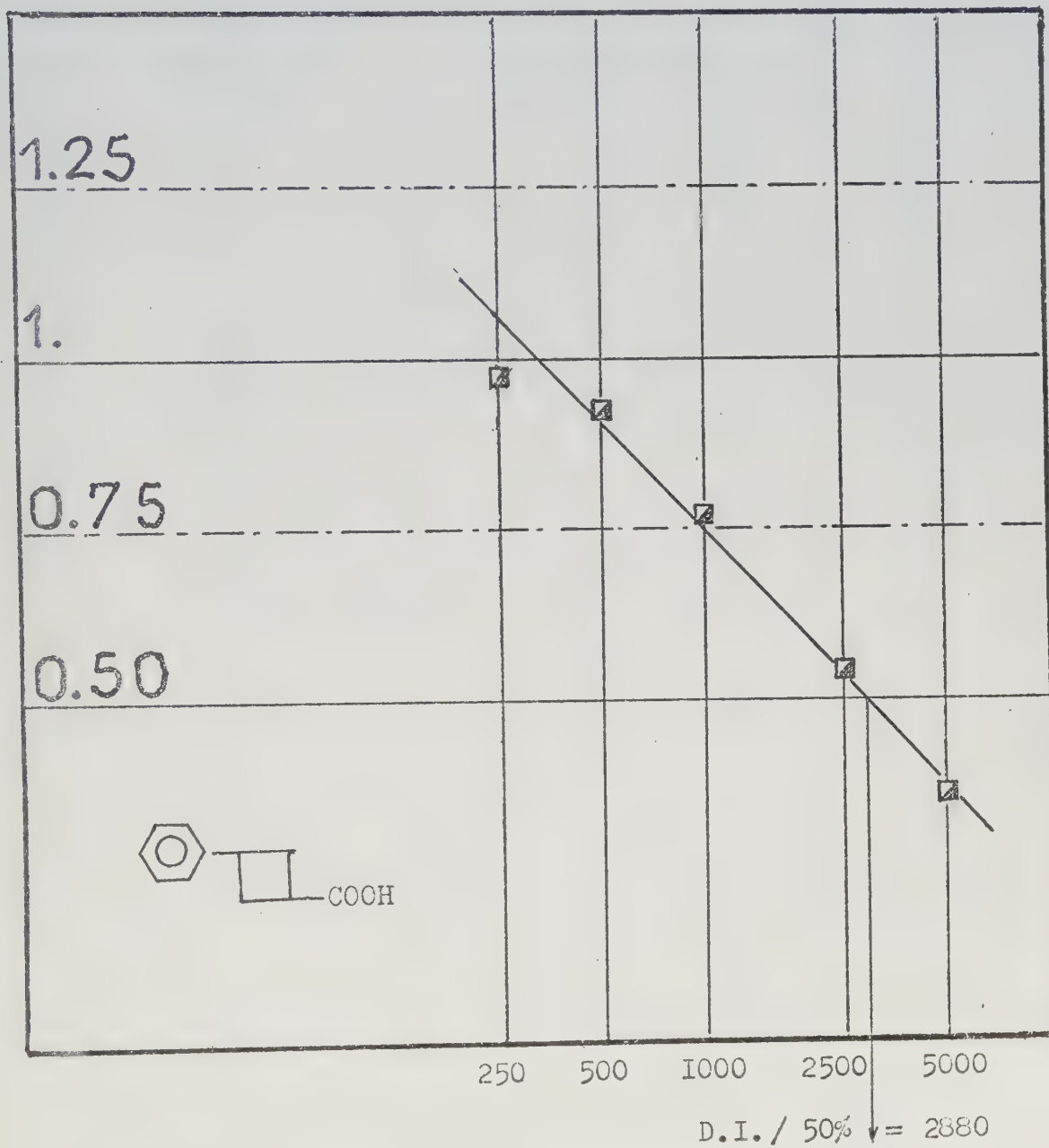
(2) Les chiffres correspondants à cette concentration n'ont pas été utilisés pour nos comparaisons statistiques.

FIGURE 6 .- INDICE DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

DE L'ACIDE PHENYL-3 CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE (C)

ABSCISSES : Concentrations en $\mu\text{g/ml}$
(Echelle logarithmique)

ORDONNEES : INDICES DE MIGRATION



T A B L E A U VII

SUBSTANCE EXAMINEE : ACIDE PHENYL-3 CYCLOBUTANEACETIQUE (A)

REF. DES MESURES		CONCENTRATIONS EN $\mu\text{g/ml}$ DANS LE MILIEU				
		250	500	1000	2500	5000
CHA	760429	1.07	1.20	0.80	0.46	0.13
DUS	760415	1.17	1.12	1.02	0.68	0.25
FAY	760413		0.83	0.74	0.20	0.18
FAY	760513	1.30	0.90	1.24	1.20)	1.02
FOR	760506	0.91	0.91	0.79	0.47	0.20
GOUL	760513	0.53	1.22	1.25	0.95	0.99
GOUT	760504	1.11	0.98	1.07	0.61	0.26
LAF	760427	0.73	0.70	0.40	0.25	0.16
LAG	760413		0.80	0.85	0.34	0.08
MAN	760408	0.96	0.61	0.14)	0.08	0.00
MAN	760513	1.28	1.13	1.02	0.67	0.34
MOR	760504	0.81	0.74	0.64	0.41	0.14
NOI	760408	0.85	1.11	0.86	0.50	0.14
NOI	760504	0.76	0.75	0.70	0.40	0.47
PAR	760429	0.98	0.78	0.54	0.36	0.19
REC	760511	1.13	1.00	0.88	0.79	0.43
REV	760415	1.03	0.80	0.60	0.33	0.11
REV	760511	1.44	1.21	1.15	0.82	0.38
SAH	760427	0.82	0.55	0.31	0.15	0.16
SOR	760506	0.76	1.02	0.63	0.59	0.43
MOYENNE		0.98	0.91	0.78	0.51	0.30
ECART TYPE $\pm$		0.23	0.20	0.30	0.28	0.27
ECART STANDARD $\pm$		0.05	0.04	0.06	0.06	0.06
Interv. de confiance des moy. $\left\{ \begin{array}{l} t_{0.05} \\ t_{0.01} \end{array} \right.$		0.87/1.09 0.84/1.12	0.83/0.99 0.80/1.02	0.65/0.91 0.61/0.95	0.38/0.64 0.34/0.68	(2)

N.B.- Les chiffres entre parenthèses correspondent à des mesures que nous avons dû éliminer à la suite du calcul des intervalles de confiance des mesures

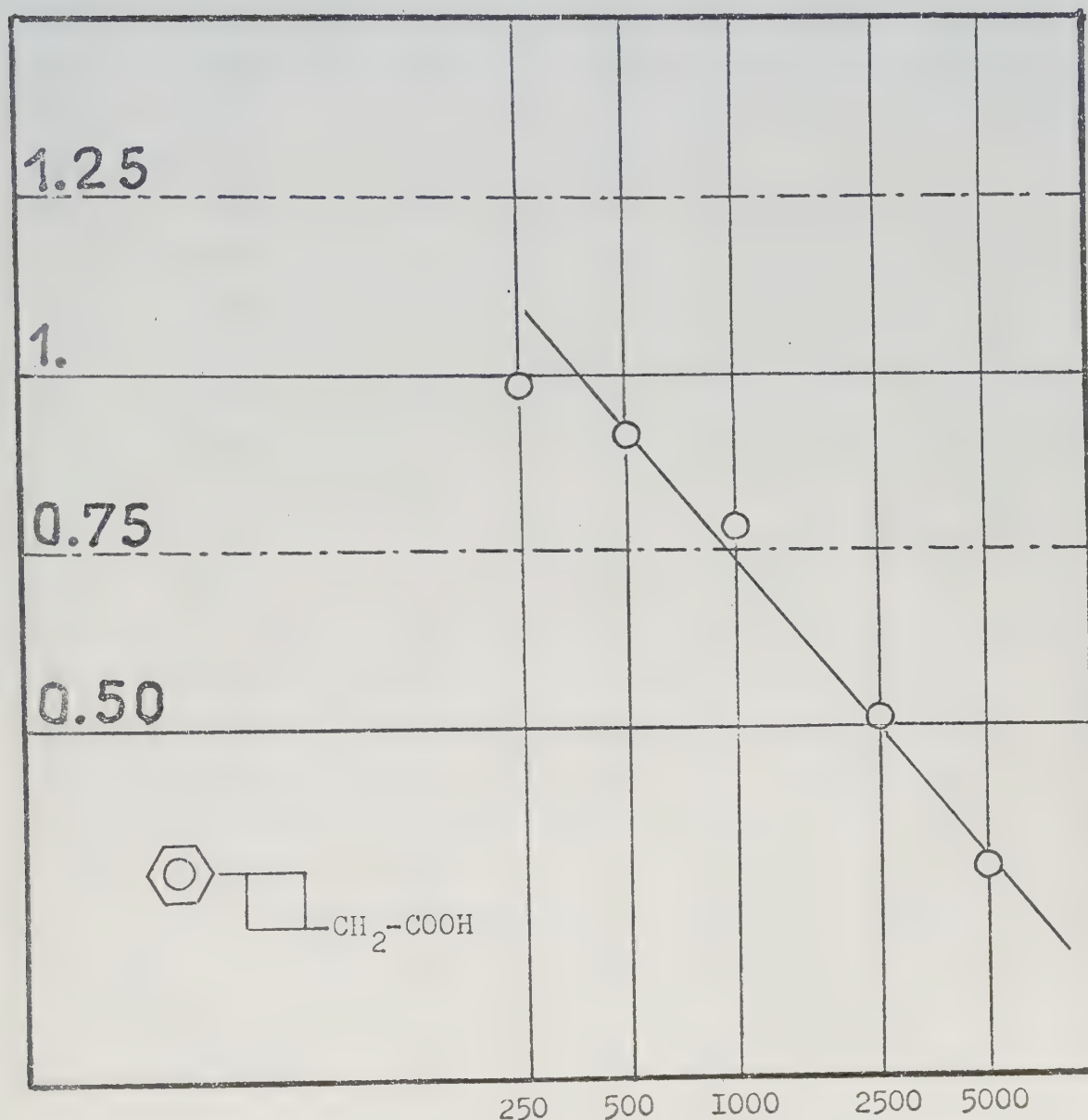
- Signe (à gauche: mesure éliminée pr. résultat au risque 1%
- Signe) à droite: mesure éliminée pr. résultat au risque 5%

(2) Les chiffres correspondants à cette concentration n'ont pas été utilisés pour nos comparaisons statistiques.

FIGURE 7 .-. INDICE DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE
DE L'ACIDE PHENYL-3 CYCLOBUTANEACETIQUE (A)

ABSCISSES : Concentrations en $\mu\text{g/ml}$
 (Echelle logarithmique)

ORDONNEES : INDICES DE MIGRATION



D.I./50% = 2500

T A B L E A U VIII

SUBSTANCE EXAMINEE : ACIDE (PHENYL-3 CYCLOBUTANE)-2 PROPIONIQUE (P)

REF. DES MESURES		CONCENTRATIONS EN $\mu\text{g/ml}$ DANS LE MILIEU				
		250	500	1000	2500	5000
CHA	760429	1.23	0.94	0.83	0.29	0.06
DUS	760415	1.71	1.43	1.16	0.91	0.59
FAY	760413		0.96	1.01	0.44	0.05
FAY	760513	2,19)	1.82)	1.57	(1.38)	0.51
FOR	760506	1.45	0.95	0.78	0.48	0.21
GUE	760325	0.83	0.37			
GOUL	760513	1.62	1.33	0.77	0.92	0.38
GOUT	760504	1.30	1.18	1.03	0.58	0.20
LAF	760427	0.86	0.62	0.36	0.28	0.11
LAG	760413		1.21	1.00	0.56	0.17
MAN	760408	1.25	0.85	0.23	0.10	0.00
MAN	760513	1.31	1.42	0.33	0.21	0.00
MOR	760504	0.80	0.72	0.76	0.41	0.09
NOI	760408	0.99	0.94	0.67	0.45	0.21
NOI	760504	1.21	1.04	0.91	0.60	0.33
PAR	760429	0.91	0.79	0.69	0.39	0.21
REC	760511	1.11	0.94	0.72	0.68	0.29
REV	760415	1.22	0.98	0.68	0.61	0.31
REV	760511	1.04	1.35	1.16	0.35	0.15
SAH	760427	0.33)	0.28	0.18	0.13	0.07
SOR	760506	1.36	1.24	0.86	0.50	0.60
MOYENNE		1.19	1.01	0.78	0.51	0.22
ECART TYPE $\pm$		0.39	0.36	0.34	0.29	0.18
ECART STANDARD $\pm$		0.09	0.08	0.07	0.06	0.04
Interv. de confiance des moy. $\left\{ \begin{array}{l} t_{0.05} \\ t_{0.01} \end{array} \right.$		0.93/1.38	0.84/1.18	0.63/0.93	0.38/0.64	(2)
		0.91/1.45	0.78/1.24	0.58/0.98	0.34/0.68	

B.- Les chiffres entre parenthèses correspondent à des mesures que nous avons dû éliminer à la suite du calcul des intervalles de confiance des mesures

- Signe (à gauche: mesure éliminée pr. résultat au risque 1%
- Signe) à droite: mesure éliminée pr. résultat au risque 5%

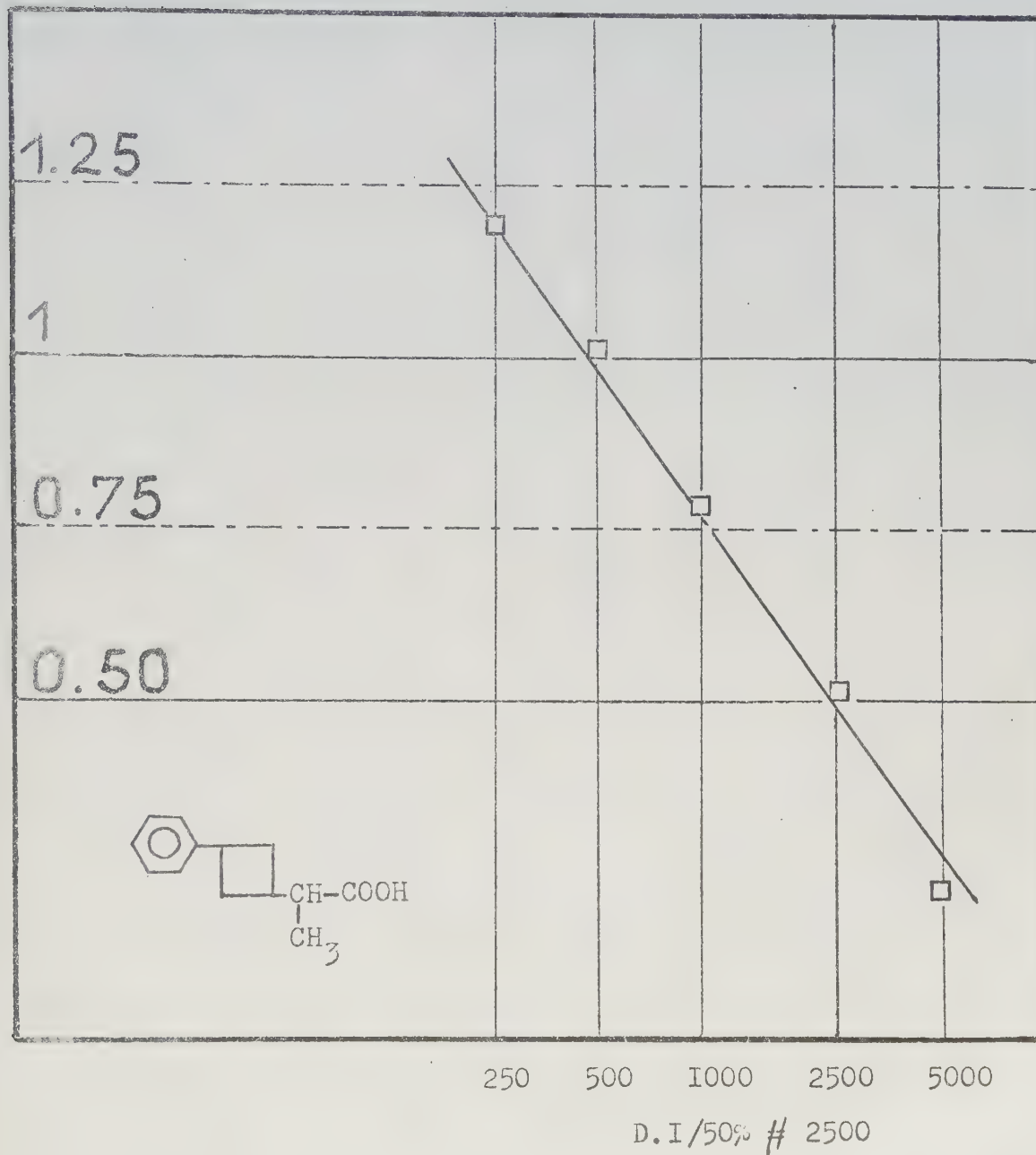
(2) Les chiffres correspondants à cette concentration n'ont pas été utilisés pour les comparaisons statistiques.

FIGURE 8.- INDICE DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

DE L'ACIDE (PHENYL-3CYCLOBUTANE)-2 PROPIONIQUE (P)

ABSCISSES : Concentrations en $\mu\text{g/ml}$
(Echelle logarithmique)

ORDONNEES : INDICES DE MIGRATION



T A B L E A U IX

SUBSTANCE EXAMINEE : ACIDE (ISOBUTYL-4 PHENYL)-2 PROPIONIQUE (Ibuprofen)

REF. DES MESURES		CONCENTRATIONS EN $\mu\text{g/ml}$ DANS LE MILIEU					
		250	500	750	1000	1250	2500
CHA	760429	0.95	0.75	0.47	0.41	0.21	0.03
FAY	760513	0.91	0.75	0.51	0.39	0.42	(0.47)
FOR	760401	0.98	0.74		0.44		
FOR	760506	(1.55)	1.09	1.11	(1.13)	0.74	0.16
GUE	760325	0.87	0.63			0.02	
GOUL	760330	0.96	0.47	0.51	0.07		
GOUL	760513	0.76	0.83	0.58	0.46	0.24	0.04
GOUT	760504	0.94	0.94	0.47	0.39	0.31	0.07
GRAN	760401	1.35	0.60		0.25		0.00
LAF	760427	0.57	0.47	0.46	0.44	0.41	0.18
MAN	760513	0.87	0.85	0.57	0.32	0.27	0.05
MOR	760406	1.01	0.67			0.23	0.00
MOR	760504	0.69	0.63		0.43		0.04
NOI	760504	1.17	0.66		0.58	0.48	0.11
PAR	760429	0.91	0.76	0.61	0.42	0.27	0.06
REC	760330	0.88	0.22)	0.10			
REC	760511	0.87	0.78	0.81	0.67	0.35	0.12
REV	760323	0.94	0.55			0.02	
REV	760511	1.02	0.94	0.74	0.49	0.13	
SAH	760427	0.60	0.53	0.42	0.40	0.33	0.31
SOR	760406	1.03	1.00			0.27	0.04
SOR	760506	0.90	0.68	0.61	0.54	0.61	0.15
MOYENNE		0.94	0.70	0.56	0.46	0.31	0.11
ECART TYPE $\pm$		0.21	0.20	0.22	0.21	0.18	0.11
ECART STANDARD $\pm$		0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.03
Intervalle de confiance des moy.		$t_{0.05}$	0.86/1.02	0.62/0.78	0.35/0.57		0.05/0.17
		$t_{0.01}$	0.83/1.05	0.59/0.81	0.31/0.61		0.02/0.20

N.B. Les chiffres entre parenthèses correspondent à des mesures que nous avons éliminées à la suite du calcul des intervalles de confiance des mesures

- signe (à gauche: mesure éliminée pr. résultat au risque 1%
- signe) à droite: mesure éliminée pr. résultat au risque 5%

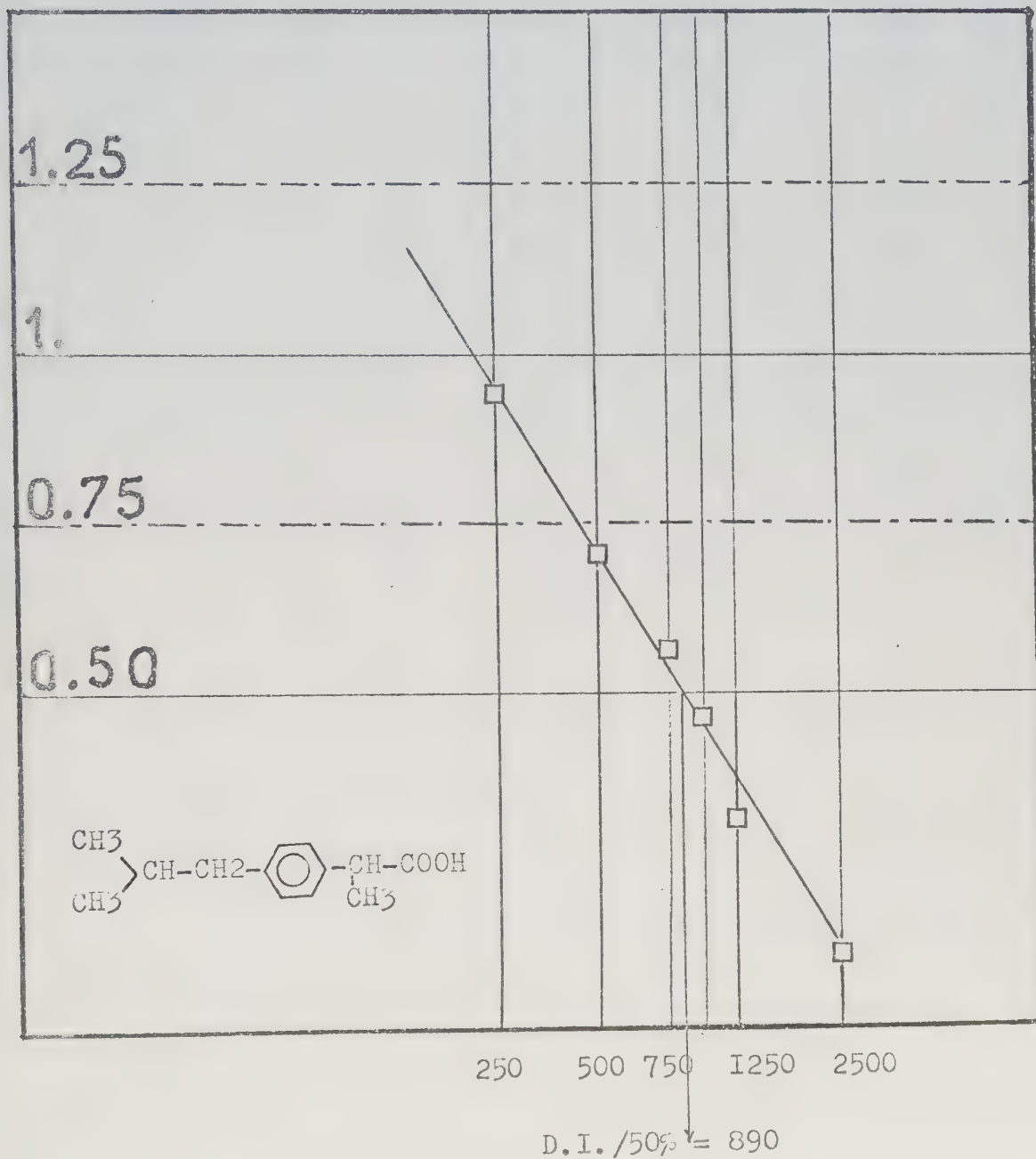
(2) Les chiffres correspondants à cette concentration n'ont pas été utilisés pour nos comparaisons statistiques.

FIGURE 9

-- INDICE DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE
DE L'ACIDE (ISOBUTYL-4 PHENYL)-2 PROPIONIQUE
 (Ibuprofène = IBU)

ABSCISSES : Concentrations en $\mu\text{g/ml}$
 (Echelle logarithmique)

ORDONNEES : INDICES DE MIGRATION



T A B L E A U x

SUBSTANCE EXAMINEE : ACIDE ACETYL SALICYLIQUE (Aspirine)

REF. DES MESURES		CONCENTRATION EN $\mu\text{g/ml}$ DANS LE MILIEU				
		250	500	1000	2500	5000
GUI	750121	1.05	0.98	0.71	0.34	0.00
I612	750210	1.11	1.08	0.78	0.53	0.11
2809	750310	1.20	1.02	0.87	0.68	0.19
MAN	750311	1.17	0.97	0.83	0.76	
3088	750317	1.01	0.93	0.85	0.64	
LEC	750303	0.85	0.77	0.71	0.60	0.20
2511	750303	0.84	0.79	0.73	0.61	0.06
2543	750304	1.22	1.00	0.79	0.85	0.08
2684	750307	0.97	0.87	0.68	0.59	0.10
2809	750310	1.05	0.96	0.99	0.65	0.11
S.R.	741208	0.95	0.87	0.78	0.64	0.10
ANY	750204	1.14	0.94	0.73	0.53	0.15
I513	750210	0.87	0.99	0.86	0.56	0.05
MOYENNE		1.03	0.93	0.79	0.61	0.10
ECART TYPE $\pm$		0.18	0.09	0.09	0.12	0.06
ECART STANDARD $\pm$		0.05	0.02	0.02	0.03	0.02
Interv. de con- fiance des moy.						
{ t 0.05		0.92/1.14	0.89/0.97	0.75/0.83	0.54/0.68	(2)
{ t 0.01		0.88/1.18	0.87/0.99	0.73/0.85	0.52/0.70	

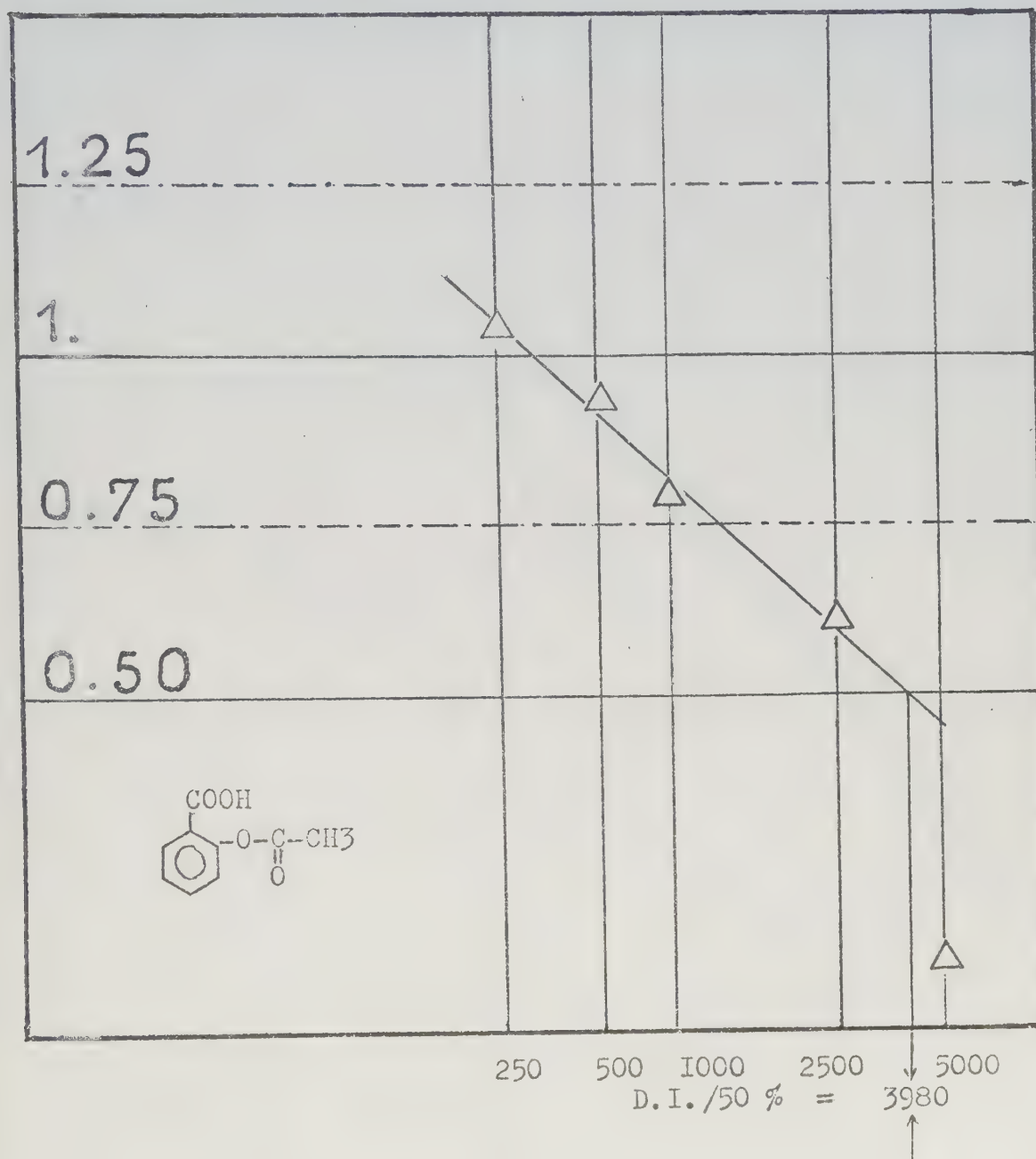
N.B.- Le calcul des intervalles de confiance des mesures, que, pour des raisons de simplicité, nous n'avons pas fait figurer dans ce tableau, autorise à conserver toutes les valeurs individuelles, aucune d'entre elles ne sortant des limites permises.

(2) Les chiffres correspondants à cette concentration n'ont pas été utilisés pour nos comparaisons statistiques.

FIGURE 10 .- INDICE DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE
DE L'ACIDE ACETYSALICYLIQUE (Aspirine)

ABSCISSES : Concentration en $\mu\text{g./ml}$
(Echelle logarithmique)

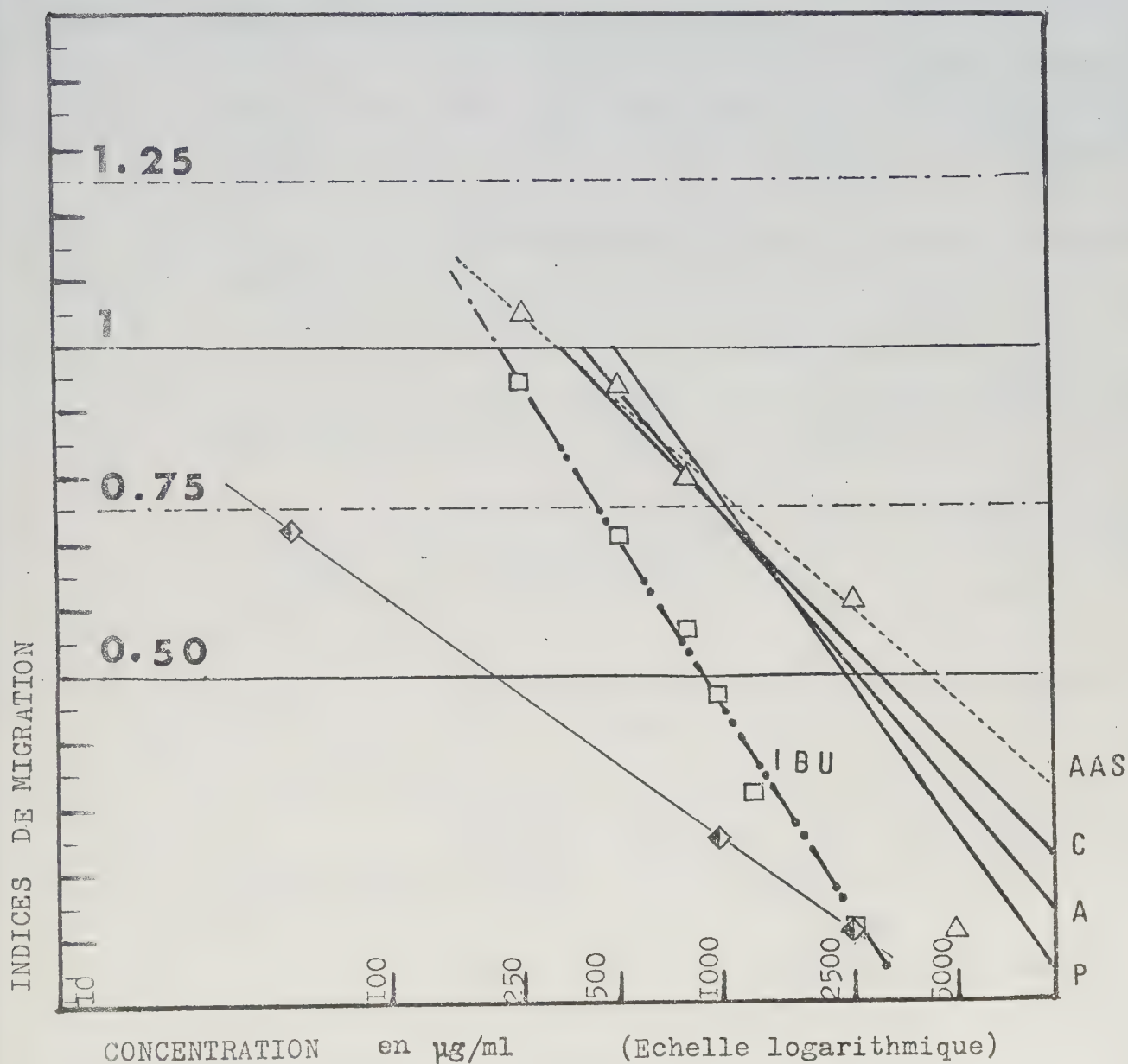
ORDONNEES : INDICE DE MIGRATION



Nota : le point aberrant à la concentration 5000 $\mu\text{g/ml}$ s'explique par le fait d'une forte diminution de la viabilité les leucocytes à cette concentration.

FIGURE 11 .- INDICES DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE DE TROIS ACIDES
PHENYL -3 CYCLOBUTANECARBOXYLIQUES COMPARES A
CEUX DE 1'IBUPROPHENE (IBU) et de 1'ASPIRINE (AAS)

LEGENDE : C = Ac.phényl-3 cyclobutanecarboxylique
A = - - - - - acétique
P = Ac.(phényl-3 cyclobutyl)-2 propionique



N.B.- Les indices de migration de la phénylbutazone (◈) sont donnés à titre indicatif (mesures trop peu nombreuses)

II.4 - Etude statistique des résultats

Deux faits marquants apparaissent au simple examen des graphiques :

- les activités inhibitrices des composés cyclobutaniques (C-A-P) sur la migration , sont du même ordre de grandeur et proches de celle de l'acide acétylsalicylique (A.A.S.)

- les activités inhibitrices des composés cyclobutaniques (C.A.P.) et de l'acide acétylsalicylique (A.A.S.) diffèrent nettement de celle de l'acide (isobutyl-4 phényl) -2 propionique (Ibuprofène).

L'étude statistique qui suit va confirmer l'impression première.

II.4.1 - Un premier point concerne le caractère "normal" de la distribution des mesures de l'indice de migration.

On sait en effet que les calculs statistiques supposent la "normalité ou la quasi-normalité d'une distribution". Il est important de pouvoir vérifier cette hypothèse (109,219). Nous disposons de deux procédés de contrôle :

- construction du diagramme de fréquences cumulées,
- tracé d'anamorphose.

a) Diagramme des fréquences cumulées (ou groupées) (figure 12)

Ce procédé graphique, encore utilisé, permet une appréciation rapide de la médiane et des valeurs interquartiles.

Nous avons utilisé , pour tracer le diagramme, la totalité des mesures des migrations spontanées obtenues sur nos témoins (175 mesures). Ces indices de migration sont ceux de sujets sains, des deux sexes, d'âges variés. Nous nous sommes assurés par des calculs dont il serait fastidieux de donner le détail, qu'il n'y a aucune différence entre hommes et femmes, et que l'âge des sujets n'intervient pas. Nos prélèvements de sang étaient effectués par ponction veineuse au pli du

coude, le matin à jeun. La totalité des leucocytes (recueillis par sédimentation puis centrifugation du liquide contenant les éléments blancs) était utilisé pour l'expérience.

La figure 12 reproduit le diagramme obtenu.

Les colonnes 1 à 5 correspondent, en fait à un rangement par classes. La colonne 7 donne d'après la courbe, les valeurs de la migration pour les différents déciles et quartiles. La colonne 6 indique les fréquences groupées correspondantes.

La disposition de la feuille est surtout destinée à faciliter le travail dans tous les cas où elle est utilisée.

La précision est suffisante. L'établissement du diagramme ne demande pas beaucoup de temps.

b) Tracé d'anamorphose (droite de HENRY) (figure 13)

Il est obtenu en représentant la variable (indice de migration) sur échelle arithmétique et la fréquence cumulée sur échelle logarithmique. Le graphique correspondant est reproduit figure 13 . Nous l'assimilons à une droite, compte-tenu du petit nombre de mesures et de l'imprécision des indices lorsque ceux-ci tendent vers zéro. L'application du calcul statistique au cas qui nous occupe est donc justifiée.

FIGURE 12.

(1) Valeurs de la variable étudiée ; (2) Décompte du nombre des cas observés ; (3) Décompte du nombre des cas cumulés ; (4) Nombre des cas, cumulés ; (5) Pourcentage des cas rapporté au nombre total de cas observés ; (6) Relevé des différents déciles et quantiles et de la médiane ; (7) Valeurs correspondantes de la variable, relevées sur le tracé Pour plus amples détails, voir : DEVON (B.), - C. R. Soc. Biol. 1946, 140, 870.

<100	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
100					0,1
110	L		2	3	1,7
120	I		1	4	2,3
130	I		1	5	2,8
140					
150	DI		5	10	5,7
160	I		1	11	6,3
170	DI		4	15	8,6
180	I		1	16	9,1
190	DI		5	21	10,5
200	DI		10	31	12,7
210	DI		5	36	14,2
220	DI		11	50	23,6
230	DI		10	60	24,2
240	DI		5	65	27,2
250	DI		5	70	40
260	DI		8	78	44,5
270	DI		4	82	47
280	DI		3	85	48,5
290	DI		4	89	51
300	DI		2	91	52
310	L		2	93	53
320	DI		4	97	55,5
330	DI		6	103	59
340	DI		13	116	66,5
350	DI		3	119	68
360	DI		6	125	71,5
370	L		2	127	72,5
380	DI		6	133	76
390	DI		4	137	78,5
400	I		1	138	79,5
410	DI		3	141	80,5
420	DI		3	144	82,5
430	I		1	145	83
440	DI		3	147	84
450	I		1	148	84,5
	DI		6	154	88
	I		2	156	89
	I		1	157	90,5
	I		1	158	90,5
500	DI		5	163	93
	DI		2	165	94,3
530	I		1	166	95
	I		1	167	95,5
	I		1	168	96
600	I		1	169	96,5
>600	DI		6	175	100

Laboratoire :

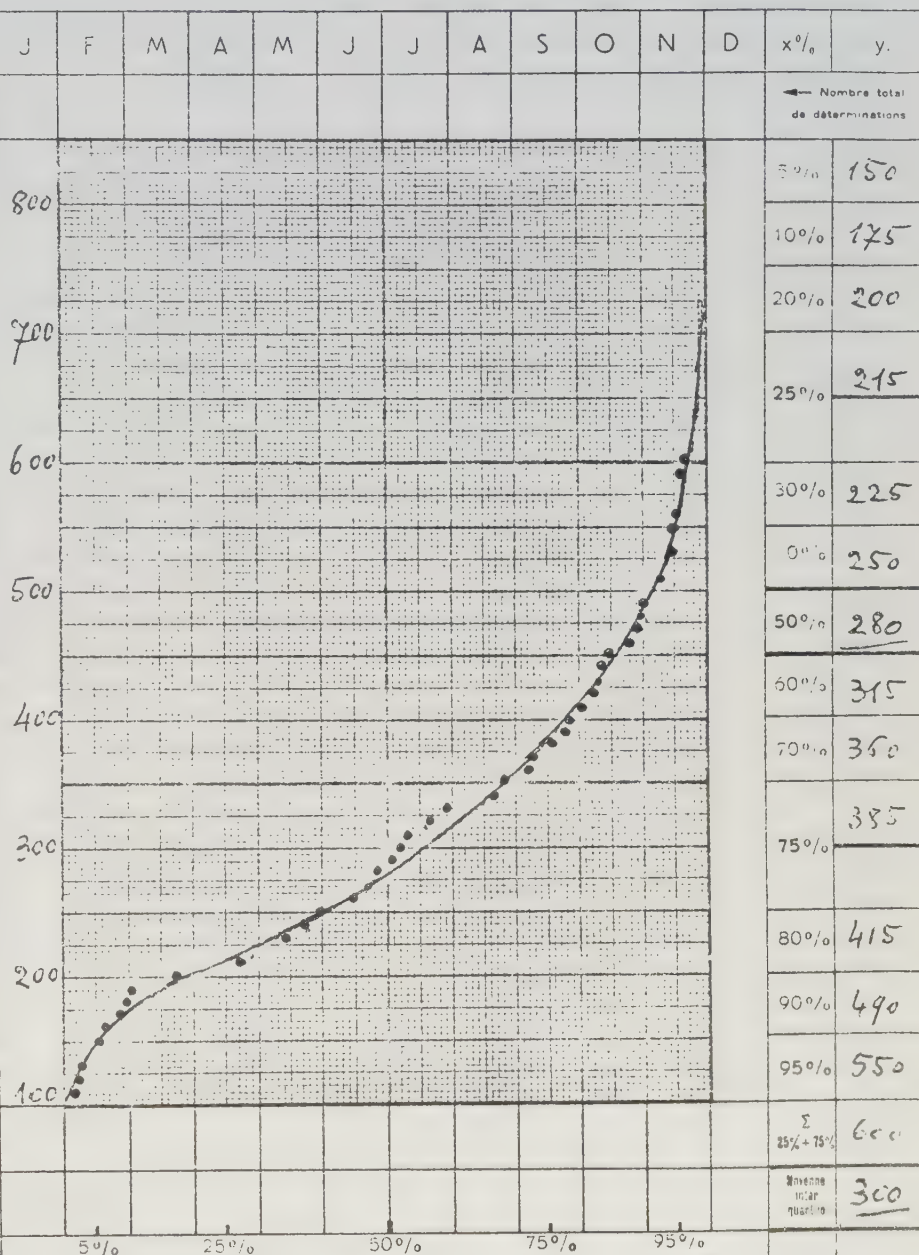
DIAGRAMME DES FRÉQUENCES GROUPEES

RELATIF A L'INDICE DE MIGRATION de I75

Document utilisé : PRELEVEMENTS DE LEUCOCYTES

Références : de sujets sains

(6) (7)



Abscisses : % des cas dans lesquels la grandeur mesurée est inférieure ou égale à une valeur donnée : y de la variable.

Ordonnées : y = INDICE DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

Diagramme établi par M

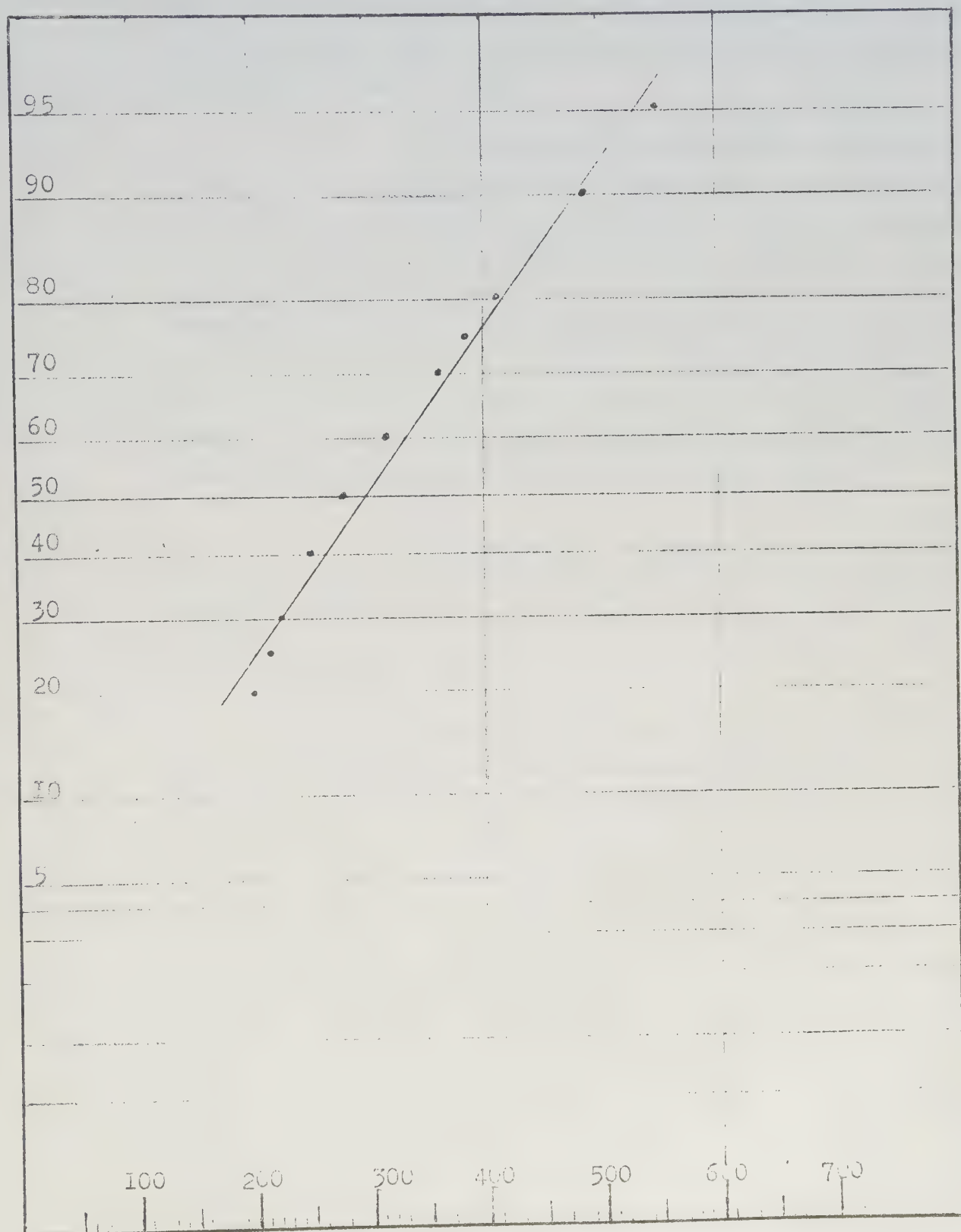
10

FIGURE 13.- EPREUVE DE NORMALITE DE LA DISTRIBUTION
DES INDICES DE MIGRATION DES LEUCOCYTES

175 Mesures. Sujets sains "normaux" n'ayant reçu aucun médicament

ORDONNEES : Fréquences cumulées % (Echelle logarithmique)

ABSCISSES : INDICES DE MIGRATION.



II.4.2 - Calculs statistiques des résultats

Ils sont fondés sur les chiffres reproduits en les groupant dans les tableaux : XI, XIII, XIV, XV, XVI .

Les concentrations testées dans tous les cas et qui ont permis les comparaisons, sont celles de 250, 500, 1000 et 2500 µg/ml. Les résultats du calcul statistique sont donnés sur les deux tableaux récapitulatifs : XII et XVII .

- Si l'on calcule les intervalles de confiance des moyennes , aux risques 1 % et 5 % ⁽¹⁾ pour chacune des quatre concentrations retenues, et chacune des cinq molécules (acides carboxyliques C, A, P, Ibuprofène et acide acétylsalicylique), l'Ibuprofène se détache nettement, sauf à 250 µg/ml. L'application des tests statistiques reste indispensable lorsqu'il s'agit d'affirmer qu'il n'y a pas de différence significative d'activité entre les trois composés C, A, P ainsi qu'entre chacun de ces corps pris isolément et l'acide acétylsalicylique. Lorsque les activités sont significativement différentes, les tests statistiques précisent le degré de signification (219) .

- Nous ne devons pas perdre de vue que les leucocytes utilisés provenaient de sujets différents, et que nous ne savions pas, à priori, si des facteurs insoupçonnés n'intervenaient pas dans les phénomènes observés.

- Comme toutes nos substances n'ont pas toujours pu être analysées dans des conditions rigoureusement identiques, nous n'avons pas pu faire appel aux mêmes méthodes dans tous les cas. Selon la manière dont nous pouvions regrouper les indices de migration (tableaux XI à XVII) nous avons utilisé deux procédés : la méthode des séries appariées et le test de Student pour petits échantillons.

(1) Partie inférieure des tableaux VI à X.

N.B. : Le risque 5 % à l'inconvénient de réduire l'intervalle et de devoir éliminer davantage de mesures.

1 - Méthode des séries appariées⁽¹⁾

Elle a pu être utilisée pour la comparaison de chacun des acides C.A.P. à l'ibuprofène et pour la comparaison des acides C.A.P. entre eux.

Les leucocytes, dans ces expériences, ont été utilisés dans des conditions rigoureusement identiques : même échantillon de cellules, pour chacune des doses de chaque produit ; témoins et essais réalisés le même jour et en même temps, dans les mêmes conditions, avec systématiquement au moins quatre mesures pour chaque témoin et chaque concentration du produit à analyser.

Les quatorze prélèvements que nous pouvions appairier et tester selon la méthode des "couples de deux", ont été regroupés, pour les quatre concentrations retenues, selon le tableau XI page 98 . Il résulte de cette comparaison que les trois acides C.A.P. ne sont pas significativement différents ; autrement dit, ils ont pratiquement le même effet sur la migration leucocytaire . Par contre l'Ibuprofène est significativement différent de chacun des acides C. A. P. lorsqu'il est utilisé à des concentrations comprises entre 500 et 2500 μ g/ml. Par contre, à 250 μ g/ml, cette différence n'est pas toujours significative, Nous pouvons conclure que, pour inhiber la migration leucocytaire, l'ibuprofen est très significativement meilleur que les dérivés cyclobutaniques étudiés, ce qui confirme les données du graphique (figure II).

La méthode des séries appariées conduit, selon SCHWARTZ (219) à des "conclusions irréfutables". Elle est avantageuse pour plusieurs raisons classiquement connues :

- homogénéité des lots de mesures,
- extrême sensibilité,
- calculs relativement simples : les valeurs se correspondent exactement deux à deux ; on travaille sur la moyenne des différences,
- conclusions précises et sans ambiguïté.

(1) Nous remercions Madame LAHET des conseils qu'elle a bien voulu nous donner.

COMPARAISON DES TROIS ACIDES PHÉNYL-3 CYCLOBUTANE CARBOXYLIQUES
à l'IBUPROFÈNE ET DES ACIDES CYCLOBUTANECARBOXYLIQUES ENTRE EUX
SUR UN MEME GROUPE (méthode des Echantillons appariés (SCHWARTZ))

LEGENDE : IBU = ac.(isobutyl-4 phényl)-2 propionique (Ibuprofène)
C = ac. Phényl-3 cyclobutane carboxylique.
A = - - - acétique.
P = ac.(phényl-3 cyclobutane)-2 propionique.

CONCENTRATION 250 µg/ml					CONCENTRATION 500 µg/ml				
Référ.	IBU	C	A	P	Référ.	IBU	C	A	P
CHA	0.95	1.05	1.07	1.23	CHA	0.75	1.02	1.20	0.94
FAY	0.91	0.74	1.30	2.19)	FAY	0.75	1.15	0.90	1.82)
FOR	(1.55)	0.98	0.91	1.45	FOR	1.09	1.32	0.91	0.95
GOUL	0.76	1.22	0.53	1.62	GOUL	0.83	1.13	1.22	1.33
GOUT	0.94	1.08	1.11	1.30	GOUT	0.94	0.87	0.98	1.18
LAF	0.57	1.02	0.73	0.86	LAF	0.47	0.68	0.70	0.62
MAN	0.87	1.46	1.28	1.31	MAN	0.85	1.18	1.13	1.42
MOR	0.69	1.11	0.81	0.80	MOR	0.63	0.90	0.74	0.72
NOI	1.17	0.98	0.76	1.21	NOI	0.66	0.82	0.75	1.04
PAR	0.91	0.89	0.98	0.91	PAR	0.76	0.76	0.78	0.79
REC	0.87	0.88	1.13	1.11	REC	0.78	0.96	1.00	0.94
REV	1.02	1.14	1.44	1.04	REV	0.94	1.07	1.21	1.35
SAH	0.60	0.57	0.82	0.33)	SAH	0.53	0.35)	0.55	0.28
SOR	0.90	1.42	0.76	1.36	SOR	0.68	1.31	1.02	1.24
CONCENTRATION 1000 µg/ml					CONCENTRATION 2500 µg/ml				
Référ.	IBU	C	A	P	Référ.	IBU	C	A	P
CHA	0.41	0.94	0.80	0.83	CHA	0.03	0.56	0.46	0.29
FAY	0.39	0.97	1.24	1.57	FAY	(0.47)	1.00)	1.20)	(1.38)
FOR	(1.13)	1.00	0.79	0.78	FOR	0.16	0.67	0.47	0.48
GOUL	0.46	0.52	1.25	0.77	GOUL	0.04	0.63	0.95	0.92
GOUT	0.39	0.93	1.07	1.03	GOUT	0.07	0.37	0.61	0.58
LAF	0.44	0.58	0.40	0.36	LAF	0.18	0.31	0.25	0.28
MAN	0.32	0.96	1.02	0.33	MAN	0.05	0.65	0.67	0.21
MOR	0.43	0.73	0.64	0.76	MOR	0.04	0.44	0.41	0.41
NOI	0.58	0.66	0.70	0.91	NOI	0.11	0.48	0.40	0.60
PAR	0.42	0.63	0.54	0.69	PAR	0.06	0.45	0.36	0.39
REC	0.67	0.85	0.88	0.72	REC	0.12	0.74	0.79	0.68
REV	0.49	0.94	1.15	1.16	REV	0.13	0.96	0.82	0.35
SAH	0.40	0.32	0.31	0.18	SAH	0.31	0.18	0.15	0.13
SOR	0.54	1.13	0.63	0.86	SOR	0.15	0.71	0.59	0.50

N.B.- Signe (à gauche : mesure éliminée pr.résultat au risque 1 %
Signe) à droite : mesure éliminée pr.résultat au risque 5 %

T A B L E A U X II

COMPARAISON DE TROIS ACIDES PHÉNYL-3 CYCLOBUTANECARBOXYLIQUES A L'IBUPROFÈNE, & DES ACIDES CYCLOBUTANECARBOXYLIQUES ENTRE EUX.

Méthode des Echantillons Appariés (SCHWARTZ, Ref n° 219)

LEGENDE : IBU = ac.(isobutyl-4 phényl)-2 propionique (Ibuprofène)

C = ac. phényl-3 cyclobutanecarboxylique.

A = - - - acétique.

P = ac.(phényl-3 cyclobutane)-2 propionique.

S = Significativement différent,

NS = Non Significativement différent.

Corps de référence pour la compar.	Corps que l'on compare	Concentration en µg/ml	Résultat au risque 1 %		Résultat au risque 5 %	
			t calculé	Significat.	t calculé	Significat.
IBU	C	250	- 2.40	N.S.	- 2.40	S
		500	- 4.00	S	- 2.20	S
		1000	- 4.84	($\varnothing$)S	- 4.84	S
		2500	- 6.53	($\varnothing$)S	- 6.53	S
IBU	A	250	- 1.74	N.S.	- 1.74	N.S.
		500	- 3.84	S	- 3.84	S
		1000	- 3.91	S	- 3.91	S
		2500	- 5.45	($\varnothing$)S	- 5.45	S
IBU	P	250	- 2.85	N.S.	- 3.86	S
		500	- 3.18	S	- 3.09	S
		1000	- 3.16	S	- 3.16	S
		2500	- 4.52	($\varnothing$)S	- 4.52	S
C	A	250	+ 0.44	N.S.	+ 0.44	N.S.
		500	+ 0.60	N.S.	+ 0.90	N.S.
		1000	- 0.30	N.S.	- 0.30	N.S.
		2500	+ 0.25	N.S.	+ 0.39	N.S.
C	P	250	- 0.66	N.S.	+ 0.08	N.S.
		500	- 1.00	N.S.	- 0.52	N.S.
		1000	0	N.S.	0	N.S.
		2500	+ 1.51	N.S.	+ 1.51	N.S.
A	P	250	- 2.20	N.S.	- 1.98	N.S.
		500	- 1.32	N.S.	- 0.92	N.S.
		1000	+ 1.18	N.S.	+ 1.18	N.S.
		2500	+ 1.63	N.S.	+ 1.63	N.S.

(ϕ) Différence hautement significative t calculé > t_{0,001}

2) Test de STUDENT pour petits échantillons

a) Pour la comparaison de l'acide acétylsalicylique (AAS) à l'ibuprofène (IBU) et de ces étalons à chacun des acides cyclobutaniques C. A. P. , les mesures ne pouvaient pas être appariées car les groupes de valeurs étaient indépendantes. Pour ces comparaisons, et pour chacune des quatre concentrations étudiées, le problème devenait celui d'une comparaison de moyennes. Nous avons appliqué le test de STUDENT pour petits échantillons sur groupes différents de mesures (tableaux XIII, XIV , XV , XVI). Les résultats sont donnés dans le tableau XVII page 105 . Le test confirme que l'aspirine (AAS) a une activité significativement différente de celle de l'Ibuprofène (IBU), ce que nous montrait le graphique de la figure 11 , et qu'aucun des acides C. A. P. n'est significativement différent de l'aspirine.

b) Pour la comparaison de l'activité de chacun des acides C. A. P. à celle de l'aspirine (AAS), le test de STUDENT n'ayant pas toujours pu être appliqué dans les meilleures conditions théoriques (égalité des variances ou variances très voisines), nous l'avons complété par analyses de variances grâce aux tables de FISCHER-SNEDECOR (219). Cette méthode a confirmé que les différences constatées entre les moyennes ne sont pas significatives. En d'autres termes, l'aspirine et les trois

suite page 126

T A B L E A U XIII

COMPARAISON DE L'ACIDE ACETYSALICYLIQUE (ASPIRINE)A L'ACIDE (ISOBUTYL-4 PHENYL) 2 PROPIONIQUE (IBUPROFENE)

sur deux groupes différents A & B (Test de Student pour petits échantillons)

GROUPE A : IBUPROFENE (g)					GROUPE B : ASPIRINE (g)				
Réf.	CONCENTRATIONS en µg/ml				Réf.	CONCENTRATIONS en µg/ml			
	250	500	1000	2500		250	500	1000	2500
CHA	0.95	0.75	0.41	0.03	GUI	1.05	0.98	0.71	0.34
FAY	0.91	0.75	0.39	(0.47)	I612	1.11	1.08	0.78	0.53
FOR.4	0.98	0.74	0.44		2809	1.20	1.02	0.87	0.68
FOR.5	(1.55)	1.09	(1.13)	0.16	MAN	1.17	0.97	0.83	0.76
GUE	0.87	0.63			3088	1.01	0.93	0.85	0.64
GOUL.3	0.96	0.47	0.07		LEC	0.85	0.77	0.71	0.60
GOUL.5	0.76	0.83	0.46	0.04	2511	0.84	0.79	0.73	0.61
GOUT	0.94	0.94	0.39	0.07	2543	1.22	1.00	0.79	0.85
GRAM	1.35	0.60	0.25	0.00	2684	0.97	0.87	0.68	0.59
LAF	0.57	0.47	0.44	0.18	2809	1.05	0.96	0.99	0.65
MAN	0.87	0.85	0.32	0.05	I208	0.95	0.87	0.78	0.64
MOF.4	1.01	0.67		0.00	ANY	1.14	0.94	0.73	0.53
MOR.5	0.69	0.63	0.43	0.04	I513	0.87	0.99	0.86	0.56
NOI	1.17	0.66	0.58	0.11					
PAP	0.91	0.76	0.42	0.06					
REC.3	0.88	0.22)							
REC.5	0.87	0.78	0.67	0.12					
REV.3	0.94	0.55							
REV.5	1.02	0.94	0.49						
SAH	0.60	0.53	0.40	0.31					
SOR.4	1.03	1.00		0.04					
SOR.5	0.90	0.68	0.54	0.15					

N.B.- Signe (à gauche : mesure éliminée pr.résultat au risque 1 %
Signe) à droite : mesure éliminée pr.résultat au risque 5 %

(g) Les comparaisons entre A et B sont faites à concentr.correspond.

T A B L L E A U XIV

COMPARAISON DE L'ACIDE PHENYL-3 CYCLOBUTANE CARBOXYLIQUE (C)
 A L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE (Aspirine) = (AAS)
 sur deux groupes différents A et B .(Test de Student pour petits
 échantillons)

GROUPE A : ASPIRINE(%)					GROUPE B : Acide C (%)				
Réf.	CONCENTRATION µg/ml				Réf	CONCENTRATION µg/ml			
	250	500	1000	2500		250	500	1000	2500
GUI	1.05	0.98	0.71	0.34	CHA	1.05	1.02	0.94	0.56
I612	1.11	1.08	0.78	0.53	DUS	0.92	0.93	0.82	0.61
2809	1.20	1.02	0.87	0.68	FAY.4		0.81	0.70	0.37
MAN	1.17	0.97	0.83	0.76	FAY.5	0.74	1.15	0.97	1.00)
3088	1.01	0.93	0.85	0.64	FOR	0.98	1.32	1.00	0.67
LEC	0.85	0.77	0.71	0.60	GOUL	1.22	1.13	0.52	0.63
2511	0.84	0.79	0.73	0.61	GOUT	1.08	0.87	0.93	0.37
2543	1.22	1.00	0.79	0.85	LAF	1.08	0.68	0.58	0.31
2684	0.97	0.87	0.68	0.59	LAG		1.07	0.86	0.53
2809	1.05	0.96	0.99	0.65	MAN.4	0.42)	0.71	0.40	0.29
1208	0.95	0.87	0.78	0.64	MAN.5	1.46	1.18	0.96	0.65
ANY	1.14	0.94	0.73	0.53	MOR	1.11	0.90	0.73	0.44
1513	0.87	0.99	0.86	0.56	NOI.4	1.15	0.84	0.95	0.61
					NOI.5	0.98	0.82	0.66	0.48
					PAR	0.89	0.76	0.63	0.45
					REC	0.88	0.96	0.85	0.74
					REV.4	0.69	0.57	0.51	0.33
					REV.5	1.14	1.07	0.94	0.96
					SAH	0.57	0.35)	0.32	0.18
					SOR	1.42	1.31	1.13	0.71

N.B.- Signe (à gauche : mesure éliminée pr.résultat au risque 1%
 Signe) à droite : mesure éliminée pr.résultat au risque 5%

(%) Les comparaisons entre A et B sont faites à concentr.correspond.

T A B L E A U xv

COMPARAISON DE L'ACIDE PHENYL-3 CYCLOBUTANEACETIQUE (A)
A L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE (Aspirine = AAS)

sur deux groupes différents A et B (Test de Student pour
petits échantillons)

GROUPE A : ASPIRINE (°)					GROUPE B : Acide A (°)				
Réf.	CONCENTRATIONS en µg/ml				Réf	CONCENTRATIONS en µg/ml			
	250	500	1000	2500		250	500	1000	2500
GUI	1.05	0.98	0.71	0.34	CHA	1.07	1.20	0.80	0.46
1612	1.11	1.08	0.78	0.53	DUS	1.17	1.12	1.02	0.68
2809	1.20	1.02	0.87	0.68	FAY.4		0.83	0.74	0.20
MAN	1.17	0.97	0.83	0.76	FAY.5	1.30	0.90	1.24	1.20)
3088	1.01	0.93	0.85	0.64	FOR	0.91	0.91	0.79	0.47
LEC	0.85	0.77	0.71	0.60	GOUL	0.53	1.22	1.25	0.95
2511	0.84	0.79	0.73	0.61	GOUT	1.11	0.98	1.07	0.61
2543	1.22	1.00	0.79	0.85	LAF	0.73	0.70	0.40	0.25
2684	0.97	0.87	0.68	0.59	LAG		0.80	0.85	0.34
2809	1.05	0.96	0.99	0.65	MAN.4	0.96	0.61	0.14	0.08
1208	0.95	0.87	0.78	0.64	MAN.5	1.28	1.13	1.02	0.67
ANY	1.14	0.94	0.73	0.53	MOR	0.81	0.74	0.64	0.41
1513	0.87	0.99	0.86	0.56	NOI.4	0.85	1.11	0.86	0.50
					NOI.5	0.76	0.75	0.70	0.40
					PAR	0.98	0.78	0.54	0.36
					REC	1.13	1.00	0.88	0.79
					REV.4	1.03	0.80	0.60	0.33
					REV.5	1.44	1.21	1.15	0.82
					SAH	0.82	0.55	0.31	0.15
					SOR	0.76	1.02	0.63	0.59

N.B.- Signe (à gauche : mesure éliminée pr.résultat au risque 1 %
Signe) à droite : mesure éliminée pr.résultat au risque 5 %

(°) Les comparaisons entre A et B sont faites à concentr.correspond.

T A B L E A U XVI

COMPARAISON DE L'ACIDE (PHENYL-3 CYCLOBUTANE)-2 PROPIONIQUE (P)
A L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE (Aspirine = AAS)

sur deux groupes différents A et B (Test de Student pour
petits échantillons)

GROUPE A : ASPIRINE (°)					GROUPE B : Acide P (°)				
Réf.	CONCENTRATIONS en µg/ml				Réf.	CONCENTRATIONS en µg/ml			
	250	500	1000	2500		250	500	1000	2500
GUI	1.05	0.98	0.71	0.34	CHA	1.23	0.94	0.83	0.29
1612	1.11	1.08	0.78	0.53	DUS	1.71	1.43	1.16	0.91
2809	1.20	1.02	0.87	0.68	FAY.4		0.96	1.01	0.44
MAN	1.17	0.97	0.83	0.76	FAY.5	2.19)	1.82)	1.57	(1.38)
3088	1.01	0.93	0.85	0.64	FOR	1.45	0.95	0.78	0.48
LEC	0.85	0.77	0.71	0.60	GUE	0.83	0.37		
2511	0.84	0.79	0.73	0.61	GOUL	1.62	1.33	0.77	0.92
2543	1.22	1.00	0.79	0.85	GOUT	1.30	1.18	1.03	0.58
2684	0.97	0.87	0.68	0.59	LAF	0.86	0.62	0.36	0.28
2809	1.05	0.96	0.99	0.65	LAG		1.21	1.00	0.56
1208	0.95	0.87	0.78	0.64	MAN.4	1.25	0.85	0.23	0.10
ANY	1.14	0.94	0.73	0.53	MAN.5	1.31	1.42	0.33	0.21
1513	0.87	0.99	0.86	0.56	MOR	0.80	0.72	0.76	0.41
					NOI.4	0.99	0.94	0.67	0.45
					NOI.5	1.21	1.04	0.91	0.60
					PAR	0.91	0.79	0.69	0.39
					REC	1.11	0.94	0.72	0.68
					REV.4	1.22	0.98	0.68	0.61
					REV.5	1.04	1.35	1.16	0.35
					SAH	0.35)	0.28	0.18	0.13
					SOR	1.36	1.24	0.86	0.50

11.- Signe (à gauche : mesure éliminée pr.résultat au risque 1%
signe) à droite : mesure éliminée pr.résultat au risque 5%
(°) Les comparaisons entre A et B sont faites à concentr.corrépond.

T A B L E A U XVII

COMPARAISON DE TROIS ACIDES PHÉNYL-3 CYCLOBUTANECARBOXYLIQUES
à l'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE, ET DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

A L'IBUPROFENE

(Test de STUDENT pour petits échantillons)

LEGENDE : AAS = ac.acétylsalicylique. (ASPIRINE)

IBU = ac.(isobutyl-4 phényl)-2 propionique (IBUPROFENE)

C = ac.phényl-3 cyclobutanecarboxylique

A = - - - acétique

P = - - - propionique.

S = Significativement différent

NS = Non significativement différent

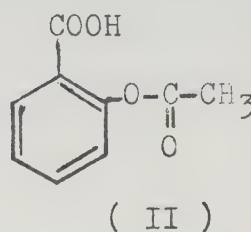
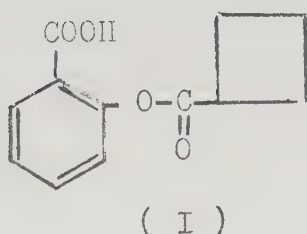
HS = Différence Hautement Significative.

Corps de référence pour la comparais.	Corps que l'on compare	Concen- tration en µg/ml	Résultat au risque 1 % t Signi- calculé ficat.		Résultat au risque 5 % t Signi- calculé ficat	
IBU	AAS	250	- 2.03	N.S.	- 2.03	limite
		500	- 4.44	HS	- 4.44	HS
		1000	- 8.46	HS	- 8.46	HS
		2500	-14.44	HS	-14.44	HS
AAS	C	250	+ 0.13	N.S.	+ 0.13	N.S.
		500	- 0.28	N.S.	- 0.28	N.S.
		1000	+ 0.31	N.S.	+ 0.31	N.S.
		2500	+ 1.52	N.S.	+ 1.52	N.S.
AAS	A	250	+ 1.35	N.S.	+ 1.35	N.S.
		500	+ 0.33	N.S.	+ 0.33	N.S.
		1000	- 0.25	N.S.	- 0.25	N.S.
		2500	+ 1.29	N.S.	+ 1.29	N.S.
AAS	P	250	- 1.94	N.S.	- 1.94	N.S.
		500	- 0.20	N.S.	- 0.20	N.S.
		1000	+ 0.08	N.S.	+ 0.08	N.S.
		2500	+ 2.01	N.S.	+ 2.01	N.S.

acides phényl-3 cyclobutanecarboxylique, acétique et propionique, ne sont pas significativement différents lorsqu'ils sont étudiés par le test de migration leucocytaire. Ces résultats, qui confirment, nous le verrons, les indications données par le test de l'oedème à la carragénine (voir page 124) justifient l'intérêt qui s'attache à la mesure de l'indice de migration leucocytaire dans l'étude des antiinflammatoires.

III - CAS PARTICULIER DE L'ESTER PHENOLIQUE CYCLOBUTANE CARBOXYLIQUE DE L'ACIDE SALICYLIQUE⁽¹⁾

Nous pensions "à priori" que l'ester phénolique cyclobutane carboxylique de l'acide salicylique (I) analogue à l'aspirine (II)



associant deux structures antiinflammatoires manifesterait une potentialisation de l'activité. C'est dans cet esprit que sa synthèse a été réalisée (269).

- c'est une poudre blanche soluble dans l'eau, et dont le sel sodique préparé extemporanément donne dans le milieu de survie des leucocytes, ajusté à pH 7,2 une solution limpide.

(1) La dénomination choisie pour ce corps a pour but de bien marquer qu'il s'agit d'un salicylé. En l'appelant acide cyclobutane carboxyl oxy-2 benzoïque par analogie avec le nom chimique de l'aspirine (acide acétyl oxy-2 benzoïque) on ne fait pas apparaître clairement son appartenance à la série des salicylés.

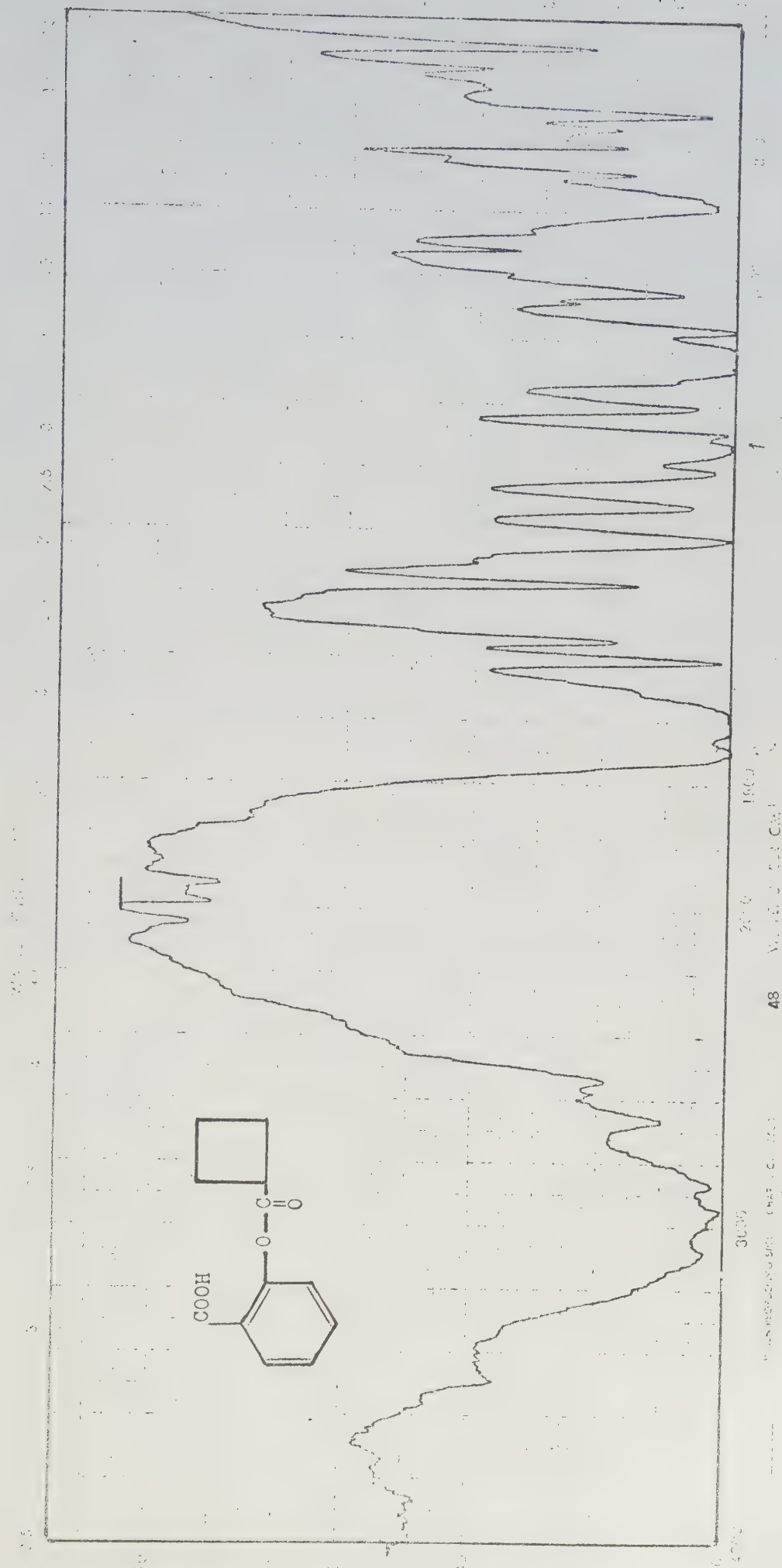
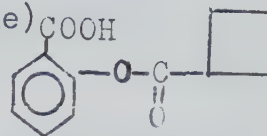


FIGURE 17.- SPECTRE I.R. DE L'ESTER PHENOLIQUE CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE
DE L'ACIDE SALICYLIQUE.

T A B L E A U XVIII- INDICES DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE
DE L'ESTER PHENOLIQUE CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE DE L'ACIDE
SALICYLIQUE (analogue à l'Aspirine)



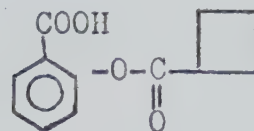
REFERENCES	C O N C E N T R A T I O N S (µg/ml) DANS LE MILIEU								
	0.002	0.02	0.20	2.	20.	200.	400.	2000	4000
750618				I.12	I.14	I.19	0.65	0.56	0.38
750619				I.33	I.21	I.24	0.68	0.61	0.58
750624				I.27	I.13	I.08	0.89	0.80	0.56
750701.X				I.06	0.92	0.94	I.00	0.78	0.60
750701.Y	I.08	I.20	0.88						
750703.SR	I.13	I.16	I.03						
MOYENNE				I.19	I.10	I.11	0.80	0.68	0.53
ECART TYPE†				0.12	0.12	0.13	0.17	0.12	0.11

T A B L E A U XIX. -- INDICES DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE
DE LA PHENYLBUTAZONE.

REFERENCES	C O N C E N T R A T I O N (µg/ml) dans le milieu					
	0.25	2.50	25.	100.	1000.	2500
MAY 750128	0.94	0.90	0.93	0.49	0.26	0.05
1919/750217	0.86	0.81	0.99	0.69	0.21	0.14
2809/750310	0.98	0.89	1.05	0.72	0.14	0.07
MAN 750311	0.92	1.02	1.10	0.54	0.41	0.18
MOYENNE	0.92	0.90	1.02	0.61	0.25	0.11
ECART TYPE +	0.05	0.09	0.07	0.10	0.11	0.06
ECART STANDARD +	0.02	0.04	0.03	0.05	0.05	0.03

FIGURE 18 .-- ESTER PHENOLIQUE CYCLOBUTANECARBOXYLIQUE
DE L'ACIDE SALICYLIQUE (I)

INDICE DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE.



Abscisses : Concentration en $\mu\text{g/ml}$ (Ech. logarithm.)

Ordonnées : Indices de migration

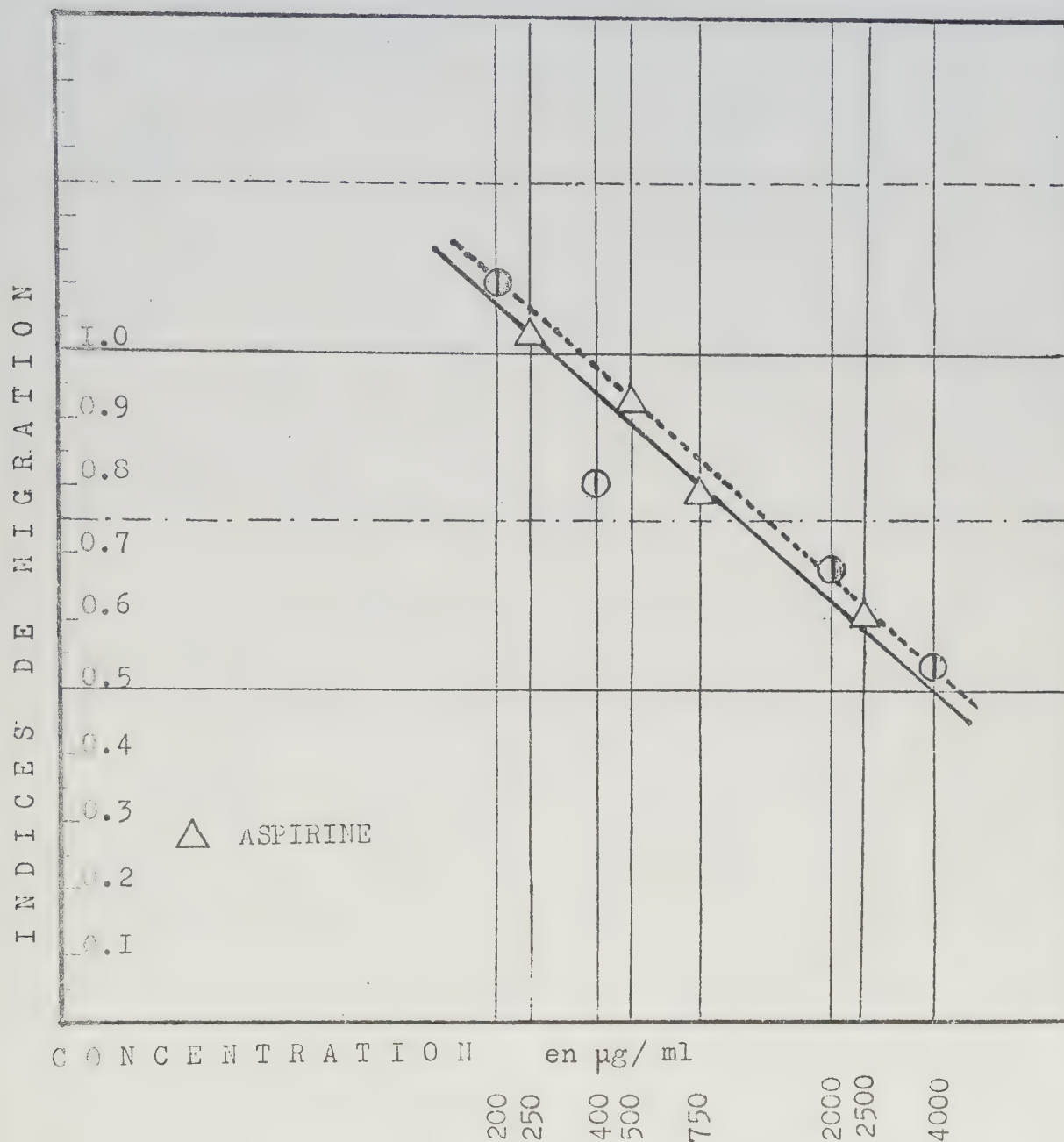
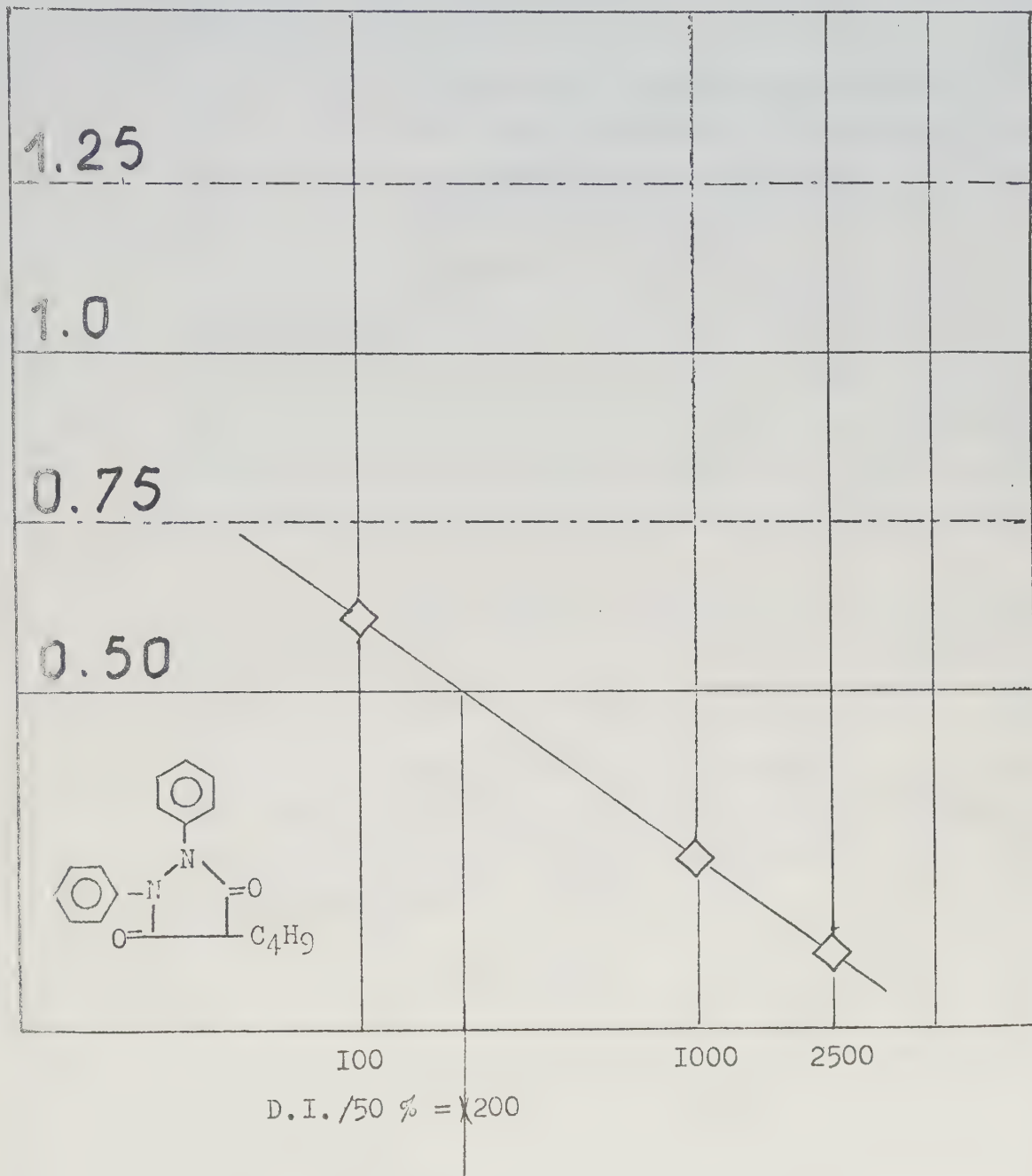


FIGURE 19.- INDICE DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE DE LA DIOXY-1,2
n-BUTYL-4 PYRAZOLIDINE (Phénylbutazone).

ABSCISSES : Concentrations en $\mu\text{g/ml}$
(Echelle logarithmique)

ORDONNEES : INDICES DE MIGRATION

N.B.- Les indices de migration sont donnés à titre indicatif
(mesures trop peu nombreuses)



- Son spectre IR⁽¹⁾ obtenu sur appareil BECKMAN ACCULAB-3 en pastille dans KBr est reproduit sur la figure 17 ; y sont lisibles, les caractéristiques du cycle benzénique $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3100, 1600, 1480, 750). Celle des constituants du groupe carboxyle (OH = 2900 - 3300 , large ; CO = 1700 et 1200 - 1300 et de -O-C- (1750 1260 1300 , 1110 1150 large) : voir figure 17 page 107.

- Action sur la migration leucocytaire

Elle a été examinée dans les conditions habituelles en suivant le mode opératoire décrit au chapitre : II.2, p. 72. Les résultats sont donnés sur le tableau XVIII et la figure 18 .

Escomptant une activité accrue par rapport à celle de l'acide acétyl salicylique, nous avons exceptionnellement utilisé, comme antiinflammatoire de référence la phénylbutazone (n° 116) à côté de l'aspirine. Les résultats obtenus (tableau XIX et figure 19) n'ont pas confirmé nos prévisions ; l'activité de l'ester phénolique cyclobutanique s'est révélée identique à celle de l'acide acétylsalicylique et donc très nettement inférieure à celle de la phénylbutazone: (fig. 18,19

Ces résultats ne nous ont pas incité à multiplier les expériences ni à faire une nouvelle tentative en préparant un dérivé porteur d'un substituant "phényl" en position 3 sur le cycle butanique.

Nous avons néanmoins recherché une explication du résultat décevant obtenu ,en testant la stabilité du composé. Deux vérifications ont été faites, l'une par spectrométrie U.V., l'autre par l'étude des caractéristiques de la fusion.

1) Spectre U.V.

Il a été enregistré⁽¹⁾ au spectromètre BECKMAN D.V. à double faisceau, sur des solutions aqueuses de concentration 5 et $7,5 \times 10^{-5}$, avec "blanc" d'eau distillée. Le spectre obtenu est voisin de celui de l'acide salicylique (le noyau cyclobutanique n'absorbe pratiquement pas en U.V.). Il est caractérisé par une bande à 295 nm, suivie

(1) Nous remercions Mesdames P. VERGNON et M. SINOÛ de l'exécution des spectres IR et UV.

d'un minimum à 260 nm, et d'un épaulement à 228 nm, le rapport des absorptions 295/228 étant égal à 2,4 . L'addition d'acide se traduit par une accentuation de l'épaulement, en une véritable bande d'absorption à 222 nm.

Le rapport des absorptions 295/222 est égal à 2,4. L'action d'un alcalin provoque le même phénomène. Entre les pH 6,8 et 8,4 on ne note pas de modification nette du spectre, mais en dehors de ces limites le spectre obtenu traduit une altération que l'on peut interpréter comme traduisant la coupure de la liaison ester.

2) Etude des caractéristiques de la fusion (203, 250)

Elle a été faite au moyen de l'appareil automatique enregistreur METTLER FP1

ROCHANDEL et VERGNON , en 1968 (250) ont montré que l'enregistrement des modifications optiques qui ont lieu lorsqu'un corps passe de l'état solide à l'état liquide, renseigne sur sa stabilité.

Deux points sont à considérer :

- la température initiale à partir de laquelle on commence à chauffer le corps pour qu'il fonde,
- le régime de montée de la température en fonction du temps.

L'appareil METTLER FP1 comporte un dispositif de sélection de la température initiale, avec affichage, et un dispositif de chauffage progressif linéaire, qui permet de choisir entre trois régimes de chauffe programmés, avec augmentation linéaire de la température : 10° C/mn, 2° C /mn et 0,2° C/mn. La température de fusion de l'ester phénolique cyclobutane carboxylique de l'acide salicylique, enregistrée à deux régimes de chauffe (10 ° C/mn et 2° C/mn) présente des différences importantes, supérieures à 5° C.

Pour un régime de chauffe défini, la température de fusion augmente lorsque croît la température initiale du four. Ces

constatations traduisent une modification chimique accompagnant le changement d'état, et permettent de ranger l'ester phénolique cyclobutane carboxylique de l'acide salicylique, dans la catégorie des corps instables (248). Il est à noter que des constatations identiques avaient été faites sur l'acide acétylsalicylique lui-même (248).

IV - PROBLEME DE L'INVERSION D'ACTION POSSIBLE DE L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE (ASPIRINE)

Nous avons rappelé page 61 le comportement très particulier du sérum antilymphocyte Δ face aux immunodépresseurs chimiques Δ , qui fait apparaître une inversion d'action en fonction de la concentration du sérum antilymphocyte (45). Il s'agit d'un phénomène immunologique complexe. Nous avons voulu cependant vérifier si l'aspirine elle-même ne manifesterait pas une activité différente sur la migration des leucocytes, en fonction de sa concentration dans le milieu. Nous avons décidé d'effectuer la même vérification avec l'ibuprofène. (tableau XXI).

Les résultats sont donnés sur le tableau XX et la figure 20 . En ce qui concerne leur représentation graphique (figure 20) nous avons associé les résultats à ceux des tableaux concernant l'activité à fortes concentrations, de l'aspirine et de l'Ibuprofène (tableaux IX,X) pour mieux faire apparaître, dans leur continuité, les variations éventuelles des indices de migrations. Les représentations semi-logarithmiques sont linéaires entre 250 et 2500 $\mu\text{g/ml}$. En dessous de ces concentrations, elles sont irrégulières et ininterprétables, d'autant qu'elles se situent dans la zone des indices de migration comprise entre 0,75 et 1,25 où les effets inhibiteurs ou stimulants sont discutables.

En effet, comme nous l'avons relevé dans une étude récente réalisée avec le T.M.L. Δ (76) et comme le rappelle BACH (12) on devrait prendre 1 comme valeur limite. Pour ces auteurs, théoriquement si l'indice de migration à une concentration donnée est égal à 1 , le médicament introduit dans le milieu est sans effet sur la migration (supérieur à 1, il facilite la migration, inférieur à 1 il l'inhibe).

SUBSTANCE EXAMINEE : Ac.Acétylsalicylique à faible concentration

REF. DES MESURES	CONCENTRATIONS en µg/ml DANS LE MILIEU							
	0.001	0.01	0.10	1.00	10	25	100	250
LMC 750303	1.45	1.48	1.34	1.25	1.13	0.89	0.90	0.85
25II 750303	0.92	0.97	0.87	0.95	0.93	1.06	1.02	0.84
LR 750707	1.27	1.29	1.30	1.34	1.05	1.10	1.09	1.00
RE.MO. 750708	1.34	1.54	1.28	1.37	1.58	1.49	1.40	1.29
PIT 750708	1.21	0.94	0.99	1.08	0.97	1.35	1.38	1.26
LR 750710	0.84	0.90	0.89	0.94	0.82	1.03	1.05	0.89
MOYENNE	1.17	1.18	1.11	1.15	1.03	1.15	1.14	1.02
ECART TYPE $\pm$	0.24	0.29	0.21	0.19	0.26	0.22	0.20	0.20
ECART STANDARD $\pm$	0.10	0.12	0.09	0.08	0.11	0.09	0.08	0.08

T A B L E A U xxi

SUBSTANCE EXAMINEE : Ac.(isobutyl-4 phényl)-2 propionique.
(IBUPROFENE) à faible concentration.

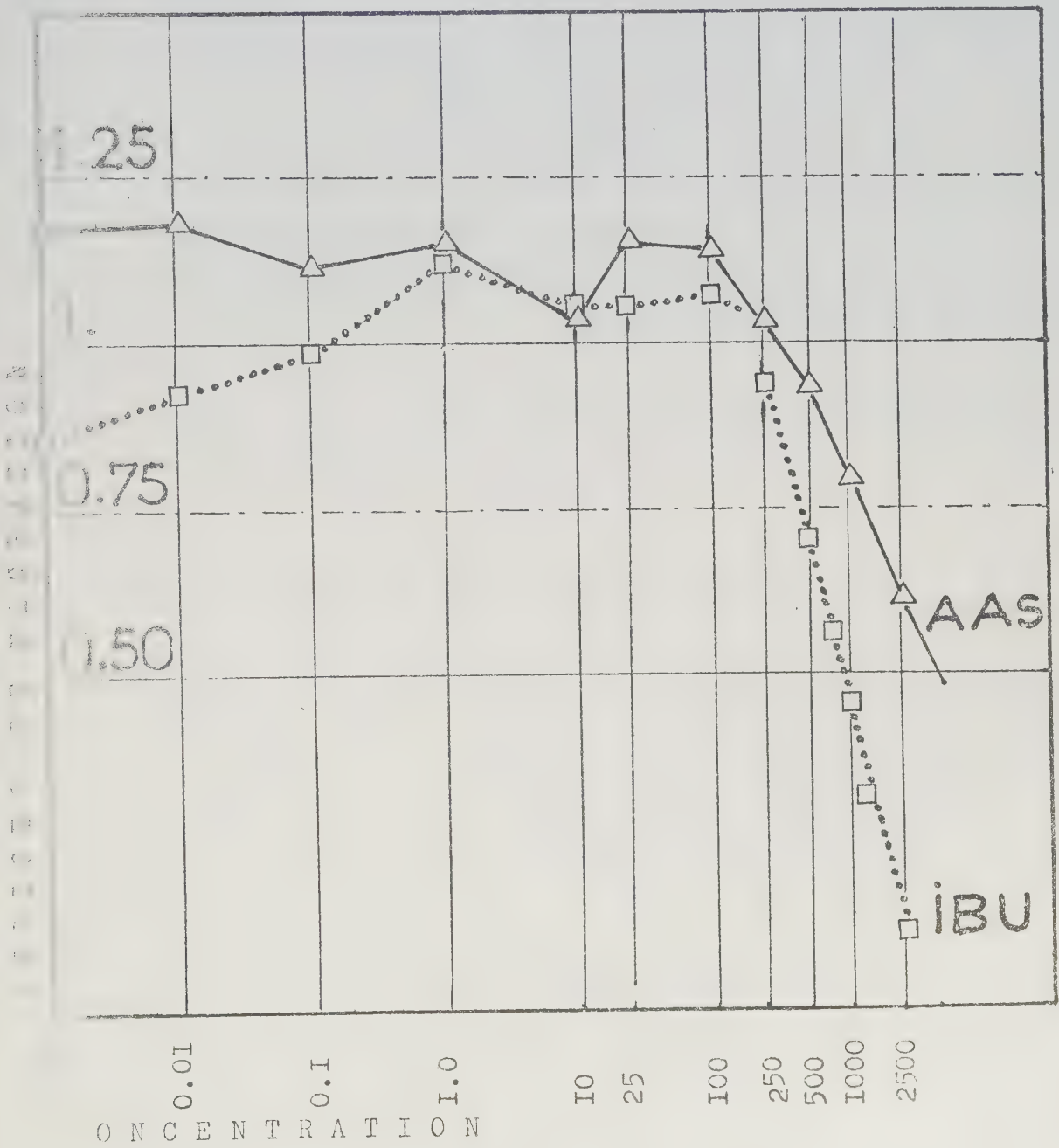
F. DES MESURES	CONCENTRATIONS en µg/ml DANS LE MILIEU							
	0.001	0.01	0.10	1.00	10	25	100	250
V 760323	0.82	0.90	1.02	1.13	1.10	1.15	0.95	0.94
UL 760330	0.78	0.76	0.82	0.92	0.85	0.99	0.93	0.96
CR 760401	1.05	0.92	0.95	1.00	0.98	1.11	1.06	0.98
GRAN 760401	0.88	1.34	1.23	1.61	1.53	1.50	1.87	1.55
MOR 760406	0.87	0.83	0.99	1.18	1.04	0.82	0.78	1.01
SOR 760406	0.74	0.80	0.87	0.93	0.81	0.85	0.86	1.05
MOYENNE	0.85	0.92	0.98	1.12	1.05	1.05	1.07	1.04
ECART TYPE $\pm$	0.10	0.21	0.14	0.25	0.26	0.25	0.40	0.15
ECART STANDARD $\pm$	0.04	0.08	0.05	0.10	0.10	0.10	0.16	0.06

FIGURE 20 .- INDICES DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE COMPARES

DE L'ASPIRINE (Δ) ET DE L'IBUPROFENE ($\square$)

ABSCISSES : Concentration en $\mu\text{g/ml}$ (Ech. Logarithm.)

ORDONNEES : Indices de migration.



En réalité les valeurs des indices observés sur les témoins ont amené au cours des recherches, à définir avec davantage de souplesse cet indice "limite" (152, 165, 222). Pour SOBORG et BENDIXEN en particulier (222), la migration cellulaire reflète l'hyper-sensibilité des sujets ; chez les donneurs normaux ayant une hypersensibilité très faible, avec réaction cutanée négative, l'indice de migration leucocytaire est supérieur à 0,75. Dans le cas contraire, l'indice de migration est égal ou inférieur à 0,75. Cette limite de 0,75 a donc son origine dans des recherches d'immunologie. En ce qui nous concerne, nous nous sommes basés sur ce qui avait été constaté le plus souvent (152) : les résultats obtenus chez les témoins mettant toujours en évidence des indices de migration de $1 \pm 0,25$, il nous a paru logique de considérer qu'à l'intérieur de ces limites, les indices moyens de migration ne sont pas caractéristiques. Nous avons retenu 0,75 comme la limite inférieure à partir de laquelle nous disons qu'il y a inhibition et à 1,25 pour juger d'éventuelles stimulations leucocytaires.

Avec ces conventions nous ne considérons pas les résultats présentés dans ce chapitre comme apportant une preuve suffisante d'une inversion d'action.

V - MISE EN EVIDENCE D'UNE ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE IN VIVO

"Ce n'est que dans la mesure où nos connaissances sur les mécanismes intimes de l'inflammation ou de certains types d'inflammation seront clairement et définitivement complétées, que des essais non équivoques et sûrs pour le triage des substances synthétiques seront établies, que le chimiste thérapeute pourra se tracer, à son tour, une ligne de conduite également rationnelle".

Ces vœux, émis en conclusion d'une conférence prononcée aux Xèmes rencontres de chimie thérapeutique de Lille, en septembre 1974, par C.L. LAPIERE, Professeur à l'institut de chimie pharmaceutique de Liège (139*) ne sont pas restés totalement sans échos.

1 - Des progrès incontestables , évoqués dans la partie bibliographique de ce travail, ont été faits dans la connaissance des mécanismes de l'inflammation (71,140,202,262)

2 - Un certain accord semble s'être fait sur les procédés de tri, qui restent la pierre d'achoppement des essais pharmacologiques, et dont le chimiste déplore, à juste titre, le caractère empirique, la lenteur et l'imprécision (102,III,II2)

V.1 - Méthodes utilisables

En 1974 , on pouvait dénombrer au moins une trentaine de modalités des essais in vivo, et une dizaine de principes d'essais in vitro des antiinflammatoires (I39). Nous reproduisons dans sa sécheresse, la liste de ces techniques. Celles qui se pratiquent aujourd'hui de façon courante sont soulignées (voir liste ci-dessous: I39)

A - Essais in vivo : inhibition d'une lésion inflammatoire induite chez l'animal par :

- 1 - Formol
- 2 - Blanc d'oeuf
- 3 - Kaolin
- 4 - Levure de bière
- 5 - Farine de moutarde
- 5 - Ultra-violets (263)
- 7 - Bradykinine
- 8 - Carragénine (264)
- 9 - Huile de croton
- 10 - Implant sous cutané de coton (I53)
- 11 - Streptolysine
- 12 - Tuberculine
- 13 - Adjuvant de FREUND (I70)
- 14 - Tourniquet poditis (?) (85,225)
- 15 - Sulfanilamido-6 indazol.

B - Essais in vitro

- 16 - Inhibition de la dénaturation thermique des protéines
- 17 - Inhibition de l'hémolyse
- 18 - Stabilisation des membranes lysosomales (38,120,234)
- 19 - Activité fibrinolytique
- 20 - Inhibition de l'agrégation des plaquettes
- 21 - Inhibition de l'agrégation des érythrocytes
- 22 - Accélération de la vitesse d'échange entre l'acide dithio-5,5' bis (nitro-2 benzoïque) et les sulfhydryles sériques
- 23 - Découplage des phosphorylations oxydatives
- 24 - Inhibition de l'histidine décarboxylase
- 25 - Inhibition de l'hydroxy-5 tryptophanedécarboxylase
- 26 - Inhibition de la chymotrypsine
- 27 - Intéraction entre le groupe lysyl- ξ - amino d'albumines ou d'enzymes
- 28 - Inhibition des prostaglandines-synthétases (66,244)

Le lecteur intéressé trouvera dans la publication citée, toutes les références correspondantes.

On peut affirmer, à la lecture des publications de chimie thérapeutique des cinq dernières années, que les techniques d'essais in vitro y sont pratiquement absentes, même la dernière (n° 28) : inhibition des prostaglandines synthétases qui avaient suscité un grand intérêt. Rappelons que la méthode initiale consiste à mesurer l'hypotension provoquée chez le chien après injection d'acide arachidonique. Les inhibiteurs de prostaglandines synthétases (comme l'aspirine) atténuent ou suppriment cette hypotension⁽¹⁾.

Mais il existe des substances dépourvues d'effets anti-inflammatoires qui ont un intense effet inhibiteur des prostaglandines synthétases in vitro et la réciproque est vraie.

Dans la pratique courante, le nombre des épreuves d'activité auxquelles sont soumis les antiinflammatoires est beaucoup plus

(1) Les méthodes actuelles, beaucoup plus sensibles, ont été évoquées dans le chapitre relatif aux prostaglandines (page 28).

limité. La durée d'exécution intervient dans le choix et aucun accord n'est intervenu dans ce choix et ses limitations. Il nous faut donc rappeler les principes et les servitudes des diverses techniques rencontrées dans les publications des dernières années, technique que l'on tend à considérer comme étant chacune "représentative" des phases essentielles du processus inflammatoire .

1 - Erythème aux U.V. (263)

L'animal est le cobaye dont on rase la peau du dos pour l'irradier ensuite au moyen d'une lampe spéciale.

Une première irradiation "témoin" ne porte que sur un côté du dos. Après 24 heures de repos, on administre à l'animal la substance à étudier, et l'on irradie l'autre côté. Dans l'essai comme dans le témoin, on note le temps nécessaire à l'apparition de la rougeur de la peau et l'on compare les résultats.

2 - Apparition d'un exsudat (par augmentation de la perméabilité des vaisseaux capillaires)

Deux techniques sont généralement mises en oeuvre ; toutes deux impliquent l'injection simultanée d'un colorant qui diffuse plus ou moins vite, en teignant, de façon visible, les téguments.

2.1 - Badigeonnage de la peau de l'oreille, chez la souris, avec une dilution d'huile de croton. Injection de bleu trypan dans la circulation générale. On note, sous l'action d'un antiinflammatoire, une diminution du temps d'apparition de la coloration bleue au niveau de l'oreille.

2.2 - Réaction à la tuberculine ^a (produit d'autolyse spontanée des bacilles tuberculeux dans leur milieu de culture , débarassé de leurs fractions protéiques inutiles), chez des cobayes préalablement vaccinés au BCG. Cette technique est longue ; il faut 4 semaines pour sensibiliser les animaux par injection de vaccin et 2 à 3 jours pour que se manifeste l'effet de la substance essayée.

3 - Afflux leucocytaire

Il est provoqué par l'implantation sous-cutanée de coton hydrophile (153) ou parfois de gélation stérile. L'implant est retiré après 24 heures. On peut se contenter de le peser ; mais il est préférable après la pesée de dilacérer l'implant dans du sérum physiologique, de centrifuger la suspension, et de procéder à la numération des éléments blancs du culot de centrifugation. L'imprégnation de l'implant par le médicament à tester entraîne une diminution du nombre des cellules.

4 - Oedème (oedème généralisé ou oedème local)

Il peut être provoqué par diverses substances : kaolin, formol, levures, ovalbumine, dextran, sérotonine, carragénine...

4.1 - Oedème généralisé : provoqué chez le rat, par injection intrapéritonéale d'ovalbumine ou de dextran. C'est surtout au niveau du museau, des oreilles, ou des pattes, que l'oedème obtenu est le plus net. On l'apprécie mieux encore si l'animal a reçu une injection préalable d'un colorant.

4.2 - Oedème local : on injecte l'"irritant" : carragénine, kaolin, levures, formol... sous l'aponévrose plantaire de la patte du rat. L'oedème est apprécié au bout de temps variables, allant jusqu'à plusieurs heures, par mesure du volume de la patte, au moyen de dispositifs divers, des plus simples (éprouvette graduée remplie d'eau dans laquelle on plonge la patte) jusqu'aux plus élaborés (plétismographes⁹).

La technique se pratique sur trois lots de 10 animaux, un lot servant de témoin, les deux autres réservés : l'un à l'essai de la substance à tester, l'autre à l'essai simultané d'une substance de référence. Le mode opératoire le plus répandu est celui décrit par WINTER (263, 264). C'est celui que nous avons utilisé.

5 - Réaction cellulaire tardive : technique du granulome ⁸ expérimental

Un granulome est une tumeur inflammatoire, caractérisée par le développement de néovaisseaux, par la mobilisation des fibroblastes ⁸ qui se transforment en histiocytes ⁸ et par une infiltration par

des cellules blanches (granulocytes %, lymphocytes %, plasmocytes %). Sa constitution est l'aboutissement de la phase exsudative primitive et de la phase cellulaire du processus inflammatoire.

Deux ou trois techniques ont été successivement préférées :

5.1 - Celle de SELYE, qui comporte une injection d'air sous la peau du dos, chez le rat, suivie d' introduction d'huile de croton dans la poche d'air ainsi constituée,

5.2 - Celle, plus simple, qui consiste à injecter au rat, par la voie sous-cutanée, de la carragénine²: 1 ml de solution à 1,5 pour 100. C'est au cinquième jour que l'on juge du résultat par pesée du granulome isolé par dissection fine. Ce poids peut atteindre 5 g.

5.3 - Celle enfin où à l'injection de carragénine² on substitue une implantation d'éponges de matière plastique, d'amiante ou de coton hydrophile.

6 - Arthrite provoquée par l'adjuvant de FREUND (I70)

L'intérêt de cette technique, assez longue et délicate à pratiquer vient de ce que sa nature est d'ordre immunologique, et passe pour le témoin d'une hypersensibilité retardée (I60 , I70) I79, 2I2 , 2I3) . Elle constitue pour beaucoup un "modèle" pour l'étude des phénomènes impliqués dans ce type de réaction (I2). C'est RAMON, en 1925, qui a donné le nom d'"adjuvant" ² à toute préparation administrée en même temps qu'un antigène et susceptible d'accroître la réponse immunitaire à cet antigène. Les adjuvants peuvent être des substances minérales, des hydrocarbures (huile de paraffine), ou être obtenus à partir de certains micro-organismes.

Celui de FREUND contient tous ces éléments.

L'adjuvant dit "complet" de FREUND, est une émulsion d'huile de paraffine dans une solution de monooléate de mannitol contenant dans sa phase huileuse, des mycobactéries desséchées, en l'occurrence : Mycobacterium Tuberculosis (I2).

La substance active de M. tuberculosis est connue. C'est un complexe, soluble dans le chloroforme, composé de glycolipides et de peptidoglycolipides. Les peptidoglycolipides sont constitués d'un peptide (renfermant D et L alanine, acide D glutamique, et acide diaminopimélique) et d'un glycolipide (renfermant de l'acide mycolique estérifié par un polysaccharide composé d'arabinose, galactose et maltose). L'adjuvant inclut aussi de la glucosamine, de la galactosamine, et de l'acide muraminique. C'est cette préparation complexe et dont le mécanisme d'action est encore très imparfaitement connu, qui est capable :

- 1) de stimuler la réponse immunitaire à médiation cellulaire,
- 2) de stimuler, chez le cobaye, la formation de certaines classes d'immunoglobulines,
- 3) d'induire une arthrite Δ par injection répétée.

L'arthrite Δ apparaît après un délai d'incubation d'une dizaine de jours. Elle touche les articulations distales des membres et intervertébrales de la queue, respectant les grosses jointures et pouvant s'accompagner d'oedème et d'atteintes viscérales de tous ordres.

L'histologie montre l'infiltration granulomateuse de la synoviale Δ , avec plaque de nécrose fibroïde, la constitution d'un "pannus" Δ érosif, et l'évolution vers l'ankylose fibreuse intra-articulaire (179). Par pannus synovial il faut entendre "une languette conjonctivo-vasculaire, formée par la prolifération de la synoviale enflammée et s'insinuant entre les cartilages articulaires qui se détruisent peu à peu sous lui".

Remarques générales sur les techniques de triage anti-inflammatoires

Qu'elles soient simples ou complexes, justifiées dans leur principe ou totalement empiriques, il faut noter que ces techniques ne donnent jamais de résultats concordants parce qu'en fait, elles mettent en jeu des mécanismes différents. Il faut dès lors les multiplier pour se faire, en laboratoire, une première opinion sur une molécule nouvelle,

opinion que seule, en définitive, la clinique pourra confirmer ou infirmer. Il n'est pas sûr, en effet, que les tests les plus élaborés reproduisent les réactions inflammatoires humaines.

Pour illustrer les points de vue exprimés ci-dessus, et à titre d'exemple choisi parmi les publications les plus récentes (1976), nous citerons les résultats de G. TARZIA et coll. relatifs au meilleur antiinflammatoire de la série des 4,5 - dicarbamyl-2 aryloxazolines, étudiées par ces auteurs (235).

On ne sera pas surpris, compte-tenu de ce que l'effet secondaire le plus gênant et le plus constant des antiinflammatoires et leur propriété de favoriser l'apparition d'ulcères gastriques, de voir figurer dans la galerie des tests pratiqués (en parallèle avec deux antiinflammatoires de référence : l'aspirine et l'indométacine), la détermination d'un "indice ulcérogène" (100 ,237).

Test utilisé	Antiinflammatoires testés		
	p.fluoro-2 dicarbamyl-4,5 oxazine	Indométacine	Aspirine
Arthrite par adjuvant "complet" de FREUND (1)	9,4 %	56 %	-
Granulome au coton (1)	35 %	25,5 %	-
Oedème à la carragénine (1)	38 %	-	45 %
Indice ulcérogène	1,21	1,79	1,0
(1) Taux de diminution del'oedème			

V.2 Méthode utilisée ; résultats expérimentaux

Ils ont été obtenus exclusivement par le test de l'oedème à la carragénine[■] (technique de WINTER, 264). Cette technique a été

■ Nous remercions Madame P. VERGNON du temps qu'elle a bien voulu nous consacrer tout au long de ce travail.

choisie parce qu'elle est l'une des plus simples et surtout parce que toutes les publications récentes sur les antiinflammatoires en font état en priorité.

Les résultats sont condensés dans la figure 22 qui permet le calcul graphique des doses efficaces 50 % des trois composés C, A, P. La connaissance des DE 50 nous permet de dresser le tableau ci-dessous :

Tableau : Comparaison des doses efficaces 50 % (sur l'oedème à la carragénine) et des doses inhibitrices 50 % de la migration leucocytaire pour les antiinflammatoires examinés.

Substances antiinflammatoires étudiées (3 acides carboxyliques et 2 substances de référence)	Oedème à la carragénine Dose efficace 50 % (mg/kg) Technique de WINTER	Migration leucocytaire. Dose inhibitrice 50 % (µg/ml) technique proposée
Acide phényl-3 cyclobutane carboxylique(C)	93	2880
Acide phényl-3 cyclobutane acétique (A)	81	2500
Acide (phényl-3 cyclobutane)-2 propionique (P)	68	2500 -
Acide acétyl salicylique (=aspirine)	150	3980
Acide (isobutyl-4 phényl)2 propionique = Ibuprofène	- (1)	890
(1) Les résultats de la littérature n'auraient pas place ici, ayant été obtenus dans des conditions qui ne sont pas rigoureusement les nôtres.		

V.3 - Conclusions

Au total, le classement de l'activité antiinflammatoire par les deux méthodes s'établit, on le voit , exactement dans le même ordre : $P \geq A \geq C \geq$ Acide acétylsalicylique.

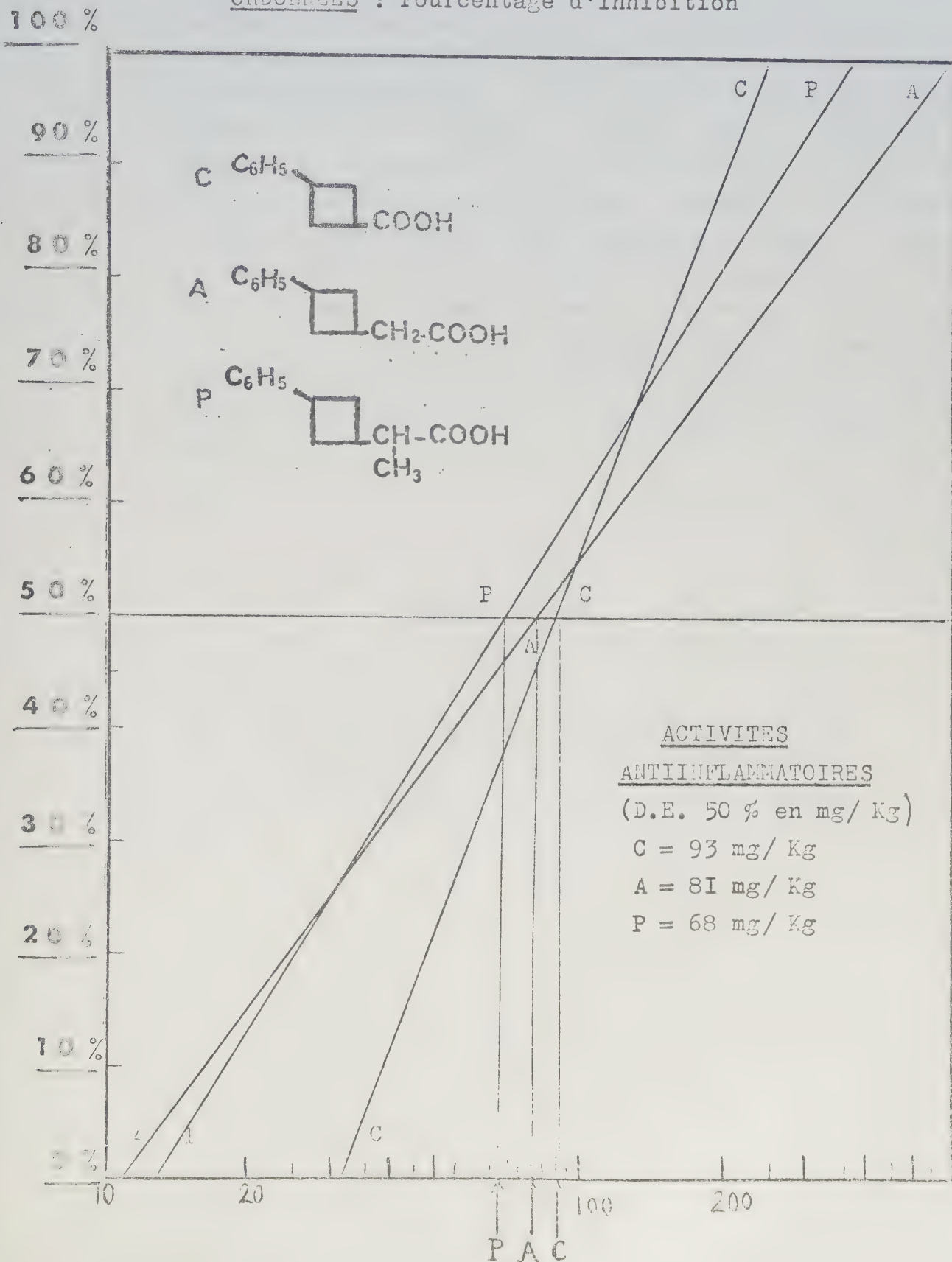
(le dérivé propionique apparaît légèrement supérieur aux autres dans le test in vivo comme dans le test in vitro).

FIGURE 22 .- ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE
(OEDEME A LA CARRAGENINE)

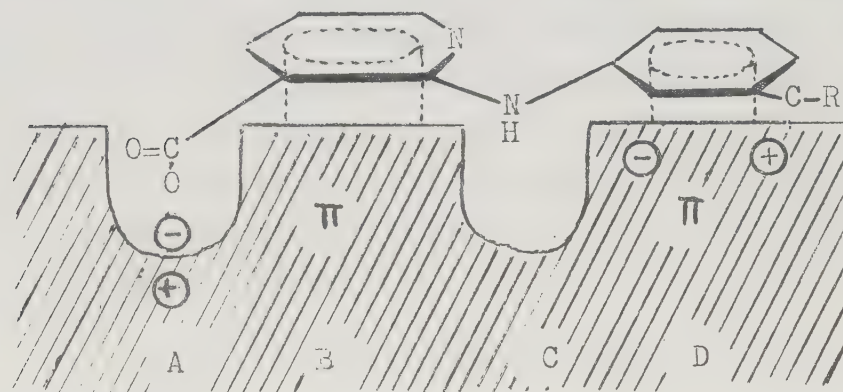
LEGENDE : C = Ac.Phényl-3 cyclobutanecarboxylique
A = Ac.Phényl-3 cyclobutaneacétique
P = Ac.(phényl-3 cyclobutane)-2 propionique

ABSCISSES : Log.dose en mg/ Kg (rat)

ORDONNEES : Pourcentage d'inhibition



Nous terminerons ce chapitre en évoquant les conceptions actuelles de la "pharmacologie moléculaire". Nous savons qu'il est devenu classique d'expliquer les propriétés d'une substance par son affinité pour un "récepteur biologique" ou "accepteur", de nature protéique. On a pensé qu'il existait pour les divers médiateurs chimiques vasoactifs (kinines, sérotonine, histamine) et dans une certaine mesure les prostaglandines, des "récepteurs" capables d'accepter aussi bien les médiateurs que les antiinflammatoires, ces derniers "bloquant" en quelque sorte le récepteur. SHEN a été le premier à proposer une image du "récepteur de l'indométacine". Pour les médicaments antiinflammatoires non stéroïdiques, on a présenté de nombreux modèles d'accepteurs : celui proposé par BOUCHERLE (33) que nous représentons ci-dessous selon le schéma de COUSSE (62) s'adapte aux antiinflammatoires à fonction carboxylique aussi bien qu'aux dérivés de l'acide salicylique et de l'acide anthranilique :



- A) est un site cationique qui accueille les groupes carboxyles ou dans d'autres cas les doublets portés par les atomes d'azote.
- B) est une surface plane où se greffent les systèmes aromatiques à l'aide de leurs électrons π .

- C) est une "auge" qui reçoit les chaînes ramifiées ; c'est la zone d'"amarage stérique"
- D) est une plage où réagiraient différents groupements à charges partielles (cycles aromatiques, halogènes, groupements hydroxy ou alcoxy...) (a)

Les "contraintes" relatives aux sites A et B et qui tiennent à leurs dimensions moléculaires, seraient, tous calculs faits, respectées par les acides arylacétiques, les salicylés, les acides fénamiques (corps 8-9-10) etc..., aussi bien du point de vue électronique que spatial : ces conceptions se fondent sur le calcul des distances interatomiques des molécules antiinflammatoires (34). Elles procèdent en droite ligne des conceptions bien connues de DOODS relatives aux oestrogènes.

Tablant sur le caractère "pseudoaromatique" de l'anneau cyclobutanique et sur sa conformation en "hamac plissé" (99 , I07), on peut proposer pour les 8 dérivés cyclobutaniques que nous avons étudiés (et qu'il nous a paru intéressant de rapprocher de l'aspirine), un schéma dans lequel le noyau cyclobutanique échangerait des liaisons avec la surface B et le substituant en 3 (méthyl, éthyl, propyl, phényl) viendrait se placer dans "l'auge" C. Il faudrait toutefois admettre que le "site" cationique est assez vaste pour "accueillir" indifféremment les groupements carboxylique, acétique ou propionique, et que le site cationique peut aussi accueillir le groupement "cyclobutane-carboxyl-oxy" de l'ester phénolique cyclobutanecarboxylique de l'acide salicylique (étudié au chapitre suivant).

En fait, ce sont là des représentations imagées et purement hypothétiques.

(a) Le schéma de COUSSE reproduit ici s'applique à l'acide Niflumique (n° I2) ; R = F₃

- C) est une "auge" qui reçoit les chaînes ramifiées ; c'est la zone d'"amarage stérique"
- D) est une plage où réagiraient différents groupements à charges partielles (cycles aromatiques, halogènes, groupements hydroxy ou alcoxy...) (a)

Les "contraintes" relatives aux sites A et B et qui tiennent à leurs dimensions moléculaires, seraient, tous calculs faits, respectées par les acides arylacétiques, les salicylés, les acides fénamiques (corps 8-9-10) etc..., aussi bien du point de vue électronique que spatial : ces conceptions se fondent sur le calcul des distances interatomiques des molécules antiinflammatoires (34). Elles procèdent en droite ligne des conceptions bien connues de DOODS relatives aux oestrogènes.

Tablant sur le caractère "pseudoaromatique" de l'anneau cyclobutanique et sur sa conformation en "hamac plissé" (99 , I07), on peut proposer pour les 8 dérivés cyclobutaniques que nous avons étudiés (et qu'il nous a paru intéressant de rapprocher de l'aspirine), un schéma dans lequel le noyau cyclobutanique échangerait des liaisons avec la surface B et le substituant en 3 (méthyl, éthyl, propyl, phényl) viendrait se placer dans "l'auge" C. Il faudrait toutefois admettre que le "site" cationique est assez vaste pour "accueillir" indifféremment les groupements carboxylique, acétique ou propionique, et que le site cationique peut aussi accueillir le groupement "cyclobutane-carboxyl-oxy" de l'ester phénolique cyclobutanecarboxylique de l'acide salicylique (étudié au chapitre suivant).

En fait, ce sont là des représentations imagées et purement hypothétiques.

(a) Le schéma de COUSSE reproduit ici s'applique à l'acide Niflunique (n° I2) ; R = F₃

VI - DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS

Bien que chaque chapitre ait donné lieu à quelques commentaires, il n'est pas inutile, avant de conclure ce travail, de reprendre la discussion sur un plan plus général.

Nous avons été frappés, dans l'étude théorique du thème de recherche qui nous était suggéré, de l'importance considérable des phénomènes immunologiques dans l'inflammation : de là la place que nous avons cru devoir leur donner dans notre exposé bibliographique.

Ce sont d'ailleurs des techniques immunologiques qui ont inspiré nos essais et orienté le choix des leucocytes comme cellules réactives. Nous pensons qu'après leur migration, partiellement inhibée, ces leucocytes pourraient être éventuellement utilisés pour une étude de leurs caractères morphologiques (microscopie électronique), la mesure de leur métabolisme, leur activité enzymatique etc...Le concept selon lequel le médicament est un inhibiteur ou un effecteur d'enzymes, a donné lieu déjà à des travaux importants. Une recherche dans ce sens serait sortie du cadre qui lui était fixé.

Il ne faut pas perdre de vue, que notre premier et seul objectif a été l'étude d'antiinflammatoires nouveaux de structure cyclobutanique, et que, dans toute recherche pharmacochimique, celle-ci ne peut progresser que s'il existe des moyens simples, suffisamment rapides, de tester l'activité des molécules. Nous avons considéré, à priori, que le fait de pouvoir pratiquer un test in vitro (bien que sur cellules vivantes, par ailleurs directement impliquées dans le développement du processus inflammatoire) offrait au départ des avantages évidents.

L'étude statistique de nos résultats n'a eu pour raison d'être, nous l'avons dit, que de juger objectivement de leur valeur. La multiplication des mesures (qui peut à posteriori paraître superflue), répondait aux impératifs du calcul statistique.

L'existence d'une relation semi-logarithmique entre la concentration de l'antiinflammatoire et la réponse leucocytaire nous paraît maintenant bien établie. Elle est prouvée par le fait que toutes nos représentations sont des droites au moins dans certains intervalles de concentrations. Nous voudrions discuter cette restriction qui nous paraît importante.

1 - Aux fortes concentrations, et avec certaines molécules, l'acide acétylsalicylique en particulier, un incontestable phénomène de toxicité cellulaire apparaît, dont témoignent :

- . le test de viabilité cellulaire,
- . le fait que la représentation concentration/inhibition n'est plus linéaire alors qu'elle apparaît comme telle dans le cas de l'Ibuprofène ou de l'acide (phényl-3 cyclobutane)-2 propionique par exemple (figures 9 et 8 , pages 88 et 86).

2 - Aux faibles concentrations par contre, tout au moins dans le cas de l'aspirine, que nous avons spécialement étudié (figure 20, page 115) l'imprécision des mesures interdit toute conclusion ferme, et ne permet pas d'apporter une réponse catégorique à la question de l'inversion d'action éventuelle (§ IV, p. 113).

Il reste que dans un intervalle de concentrations convenables et d'ailleurs assez large (250 à 2500 $\mu\text{g/ml}$ le plus souvent) la linéarité est observée et permet une détermination graphique de la dose inhibitrice 50 % .

La conséquence de cette constatation est que, une fois cette zone convenable de concentrations déterminée par quelques essais préliminaires, il n'est plus nécessaire de multiplier les points expérimentaux. L'étude de trois concentrations différentes paraît suffisante.

Par contre, c'est la multiplication des mesures à une même concentration qui importe. Mais, là encore, il n'est pas nécessaire que le nombre d'essais, pour chaque concentration, dépasse une dizaine.

Toute l'expérimentation sur une même substance, y compris les indispensables témoins, peut être conduite avec 30 à 40 boîtes de pétri et dans une même séance.

On peut se demander si des perfectionnements techniques, portant sur la mesure de la migration, seraient opportuns. Ce qui frappe c'est la variabilité de nos mesures, même sur leucocytes normaux (nos témoins). On peut alors discuter les points suivants :

a) La mesure de l'aire de migration agrandie par projection a-t-elle une précision suffisante ?

b) Convierait-il de substituer à la mesure de l'aire, celle du volume occupé par les leucocytes ou même leur nombre ?

La réponse à la première question est positive. Nous avons effectué des essais comportant le relevé cinq fois de suite de la projection de l'aire de migration (voir fiche technique) et nous avons planimétré également cinq fois chaque agrandissement. L'expérience montre que les chiffres obtenus sont pratiquement identiques, aux erreurs près d'appréciation du vernier du planimètre.

Par contre, on peut, en ce qui concerne le deuxième point, faire les remarques suivantes :

. la mesure de la surface de migration, seule réalisable actuellement, ne donne qu'une image partielle du phénomène : elle rend compte de ce qui se passe dans un plan horizontal, mais si l'on pouvait observer l'expansion leucocytaire dans un volume suffisant de milieu nutritif, on constaterait qu'elle a lieu de façon identique dans toutes les directions de l'espace : expansion "sphérique" et non "plane".

. la mesure du volume n'est pas techniquement possible actuellement et le calcul (comparaison surface/volume) montre que l'avantage serait discutable.

. Reste alors la mesure du nombre des leucocytes ayant migré : cette mesure poserait des problèmes de prélèvement au niveau de l'extrémité du capillaire, ainsi que des problèmes de numération qui, bien que facilités par le comptage automatique feraient, sur d'autres points, discuter l'avantage escompté.

Ces difficultés auxquelles les immunologistes ont assurément déjà songé les ont fait s'en tenir en définitive, à la mesure de la surface de migration. C'est un compromis acceptable, eu égard au résultat.

Une question plus importante doit être discutée. Elle concerne le type d'effet cellulaire aboutissant à l'inhibition de la migration du leucocyte.

Un effet chimiotactique⁰ n'est pas exclu (à condition de le qualifier de négatif), pas plus qu'une toxicité cellulaire qui a déjà été évoquée lorsque nous avons discuté plus haut l'action de l'acide acétylsalicylique à concentration élevée. Mais le fait que la viabilité des leucocytes reste pour tous les autres corps étudiés par nous, dans les limites admises, doit faire écarter l'hypothèse. Ce que nous mesurons, (l' inhibition de la mobilité des leucocytes) est un phénomène global. Il serait intéressant certes, d'en trouver une explication en profondeur. Mais, quelle que soit cette explication, il reste que le critère choisi est valable, et que la migration leucocytaire sous l'influence d'un anti-inflammatoire, obéit à une loi simple.

L'identité frappante du "classement" fondé sur la mesure de la dose inhibitrice 50 % de la migration leucocytaire, et celle de la DE 50 % sur l'oedème à la carragénine est remarquable, surtout si l'on considère que les molécules examinées ont des activités très voisines. Certes, il n'est pas exclu que cet accord soit dû à une coïncidence. C'est pourquoi nous n'avons jamais parlé de corrélation au sens mathématique et statistique. Pour parler de corrélation, il eût fallu examiner simultanément, par les deux méthodes, une trentaine de composés au moins. C'est un travail considérable surtout si on y inclut, outre les essais, les synthèses dans la seule série cyclobutanique.

A défaut de pouvoir opérer avec des corps de la seule série cyclobutanique, il eut été intéressant d'étudier la corrélation sur des corps appartenant à d'autres séries chimiques, en utilisant les résultats publiés dans la littérature mondiale et concernant l'activité dans l'oedème à la carragénine, ou dans tout autre "test" utilisé. Le choix est facile ; une quinzaine d'antiinflammatoires majeurs, plus de

150 structures connues, plusieurs centaines si l'on inclut les molécules qui sont encore à l'essai ou qui, pour des raisons diverses, n'ont pas été retenues. Malheureusement cette méthodologie eut été critiquable, les résultats publiés n'étant presque jamais obtenus avec une méthode parfaitement codifiée. En effet, sur un principe donné, chaque laboratoire, chaque pharmacologue, fait subir au mode opératoire initial des modifications, parfois très importantes, qui interdisent la comparaison correcte des résultats. Cette normalisation des méthodes pharmacologiques pour apprécier l'activité d'une substance, est un des souhaits les plus fréquemment exprimés par ceux qui pratiquent la méthode de HANSCH : "Les tests de la phase précoce sont trop nombreux (oedème ou abcès à la carragénine², oedème au kaolin, érythème aux U.V., etc...) et pratiqués sur des animaux différents. En fait, la validité même de certains tests est discutée et pour l'utilisation des méthodes QSAR, seule une standardisation quant à la nature des tests et à la formulation des résultats est nécessaire à la pharmacologie comparative" (GODFROID, 102) ⁽¹⁾.

HANSCH lui-même est plus sévère encore : "ce que je trouve parfaitement irritant, c'est un article où l'auteur synthétise 15 ou 20 composés, et, après, décrit les résultats en termes tout à fait qualitatifs. Tout cela, en utilisant les mêmes symboles, les mêmes paramètres que - nous - nous utilisons de manière quantitative" (112)

Nous nous sommes efforcés de tenir compte de ces remarques dans notre travail.

(1) La critique faite à l'expression des activités en mg/kg au lieu des concentrations molaires² (112) est moins grave ; il est toujours possible connaissant le poids moléculaire de la substance étudiée, de passer d'un mode d'expression à l'autre.

CONCLUSIONS

1 - L'examen des structures chimiques de 150 molécules à propriétés antiinflammatoires montre à l'évidence qu'aucune structure n'est privilégiée : outre la structure stéroïdique (qui à elle seule fournit 20 pour cent des antiinflammatoires connus) plus d'une quarantaine de structures chimiques différentes manifestent des propriétés anti-inflammatoires. Quelques représentants d'une série entièrement nouvelle, celle des dérivés de l'acide cyclobutanecarboxylique, font l'objet du travail.

2 - La diversité des structures des antiinflammatoires est à rapprocher de la multiplicité des phénomènes interdépendants qui concourent au développement de l'inflammation. Une étude bibliographique tente de faire un bilan des acquisitions des dernières années dans la compréhension du phénomène inflammatoire et rappelle les procédés mis en oeuvre pour découvrir et mesurer une activité antiinflammatoire.

3 - L'auteur s'est adressé à la migration des leucocytes humains dans un milieu défini, additionné de la molécule à tester. Ce procédé constitue un moyen nouveau pour la mesure des propriétés antiinflammatoires.

Une technique codifiée, relativement simple et applicable in vitro est décrite et discutée. Elle pourrait libérer l'expérimentateur des essais sur l'animal et les compléter.

4 - Inspirée des techniques immunologiques, la mesure de l'indice de migration des leucocytes humains n'est pas - en fait - du domaine strict de l'immunologie. Le ralentissement de la vitesse de migration leucocytaire est la conséquence - inexpliquée - de l'action

de l'antiinflammatoire sur un type de cellules qui interviennent directement dans le phénomène inflammatoire. Il est encore trop tôt pour dire si cette action sur la migration présente un caractère spécifique : l'étude de substances dépourvues d'activité antiinflammatoire sur la migration leucocytaire devra être entreprise.

5 - Une série d'antiinflammatoires de structure nouvelle : celle de dérivés de l'acide cyclobutanecarboxylique, a été étudiée simultanément par un test classique pratiqué in vivo (méthode dite de l'oedème à la carragénine) et par la technique de la migration leucocytaire in vitro. Une correspondance satisfaisante a été obtenue.

6 - Une tentative faite pour associer dans une molécule chimiquement définie (ester phénolique cyclobutanecarboxylique de l'acide salicylique) les propriétés antiinflammatoires de deux structures elles mêmes antiinflammatoires, s'est malheureusement soldée par un échec, dans la mesure où il n'a pas encore été possible d'éviter l'hydrolyse dans les milieux biologiques.

Vu, LE DIRECTEUR DE L'U.E.R. DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES,



L. ODDOUX

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, LE 2 Septembre 1946

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ
CLAUDE BERNARD,

D. GERMAIN

ANNEXES

- 1 - Antiinflammatoires ayant fait l'objet d'une demande de dénomination commune (D.C.), et/ou d'une dénomination commune internationale (D.C.I.) inscrits à l' Index Nominum.
- 2 - Liste complémentaire.

Remarques préliminaires sur la liste présentée

L'Index Nominum est édité tous les deux ans par la Société suisse de Pharmacie. Un artifice typographique (point noir en face du nom du médicament) signale les médicaments nouvellement introduits dans l'Index , et qu'il ne faut pas confondre avec des "médicaments nouveaux".

Prenons un exemple dans le groupe des antiinflammatoires : l'acide acétoxy-2 salicylique, préparé en 1853 par le strasbourgeois Charles-Frédéric GERHART⁽¹⁾ et spécialisé pour la première fois par la firme BAYER en 1899 sous le nom d'aspirine (n° 2) ne figure dans l'Index Nominum que depuis 1975 (Index 1975-76). A l'inverse, il ne faudrait pas se figurer que le fait de figurer dans l'index signifie obligatoirement qu'un médicament chimique est utilisé, pour la raison suivante : "... certaines firmes déposent des demandes de dénominations communes pour leurs produits, mais ne pensent pas, dans l'immédiat, les commercialiser, l'intérêt commercial ne leur paraissant pas comme suffisamment certain. Par conséquent, un certain nombre de dénominations communes, pour la plupart même des dénominations communes internationales, désignent des médicaments dont il ne résulte jamais un produit spécialisé. (Lettre du Dr. H.P. JASPERSEN, préfacier de l'Index Nominum, en date du 29 mars 1972).

(1) Selon KAUFMAN (130) la première préparation aurait été faite par V. GILM en 1859.

Il n'en reste pas moins que les médicaments chimiques inscrits à l'Index nominum ont été obligatoirement testés quant à leur activité thérapeutique dominante, celle-même qui se trouve mentionnée dans l'index.

Le meilleur moyen de juger rapidement de la diffusion mondiale réelle d'un médicament inscrit dans l'index est sans doute de dénombrer le nombre de "spécialités" qui le contiennent, et sous le nom desquelles il est commercialisé .

Distinction entre antiinflammatoires, antipyrétiques, analgésiques

Une autre remarque est à faire quant au choix du "mot-clé" concernant l'emploi thérapeutique dominant.

Tel médicament donné d'abord comme simple analgésique se voit, quelques années après, mentionné comme analgésique et antiinflammatoire, puis finalement comme antiinflammatoire, sans autre mention.

D'autre part, des mots "anciens" tels qu'"antirhumatismal" ou "antiarthritique" sont systématiquement remplacés par le mot anti-inflammatoire.

Ce sont là les marques de l'évolution des conceptions pharmacologiques ; il n'y a pas lieu d'en être étonné ; la confrontation des éditions successives de l'index pourrait, de ce point de vue, constituer une bonne façon d'aborder "l'histoire des médicaments".

Pour de nombreux corticostéroïdes qui restent classés comme "médicaments hormonaux" ou plus simplement comme "hormones", des propriétés antiinflammatoires manifestes ne sont même pas mentionnées.

Il en est de même des antimalariques promus depuis quelques années au rang d'antiinflammatoires, avec la réserve (qui ne peut pas être indiquée d'un mot) que cette action ne se manifeste qu'après une administration de plusieurs semaines voire de plusieurs mois.

A l'extrême, des propriétés antiulcéreuses marquées, ont pu faire considérer certains médicaments comme propres à traiter l'inflammation. En fait, ils sont surtout capables de s'opposer à l'une des plus constantes et des plus gênantes des actions secondaires des antiinflammatoires majeurs : celle de provoquer ou d'entretenir des ulcères du tractus intestinal. Enfin des médicaments très nouveaux, tels que l'acide Tiaprofénique, ne seront insérés que dans la prochaine édition de l'index. C'est la raison pour laquelle nous avons fait figurer dans la liste II, d'une part de purs analgésiques mentionnés dans les publications médicales comme "médicaments de l'inflammation", d'autre part quelques antiinflammatoires nouveaux, ayant déjà fait leurs preuves.

Le numéro qui figure à côté du nom du médicament est rappelé dans le texte pour permettre de retrouver rapidement sa formule.

ANNEXE I.- LISTE ALPHABETIQUE DES MOLECULES ANTIINFLAMMATOIRES

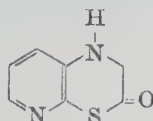
Ref. Index Nominum 1973/74 & 1975/76

N.B.- Le NUMERO de la substance est le même que celui figurant au Tableau II (p. 52). Ce numéro est rappelé chaque fois que - dans le texte - il est fait mention du médicament.

Les activités complémentaires et/ou différentes de l'activité antiinflammatoire sont celles mentionnées dans l'Index nominum 1973/74.

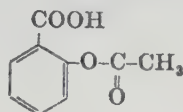
I.- ABBOTT 29590

Antiinflammatoire, analgésique, antipyrétique

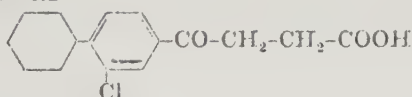
dihydro-2,3 (1H) pyridino(2,3-b)
thiazine-(1,4)-one-22.- Acide acétylsalicyliqueAnalgésique, antiinflammatoire,
antipyrétique

acide acétoxy-2 benzoïque

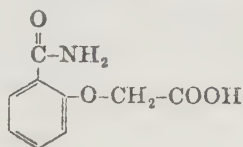
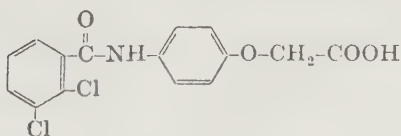
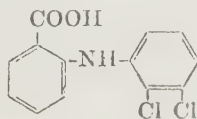
• Aspirine

3.- Ac. Bucloxiqueacide (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-4
oxo-4 butyrique

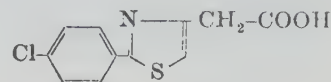
• Esfar

4.- Ac.o.carbamoylphénoxy-acétique

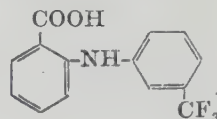
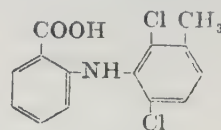
Analgésique, antiinflammatoire

5.- Ac. Clamidoxiqueacide (dichloro-3,4 benzamido)-2
phénoxy-2 acétique6.- Ac. Clofénamiqueacide (dichloro-2',3' phényl
amino)-2 benzoïque7.- Ac. Fenclozique

Antiinflammatoire, analgésique, antipyrétique

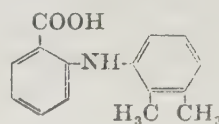
acide [(chloro-4 phényl)-2 thiazolyl-4]
acétique8.- Ac. Flufénamiqueacide (trifluorométhyl-3'
phényl amino)-2 benzoïque

• Arlef

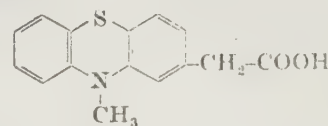
9.- Ac. Méclofénamiqueacide (dichloro-2,6 méthyl-3 phénylamino)-2
benzoïque10.- Ac. Méfénamique

acide (xyl-3')-amino)-2 benzoïque

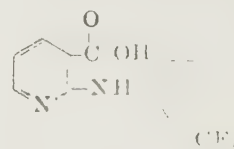
• Ponstyl

II.- Ac. Métiiaziniqueacide (méthyl-10 phénothiazinyl-2)
acétique

• Soripal

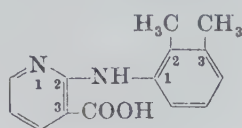
12.- Ac. Niflumiqueacide (trifluorométhyl-3 anilino)-2
nicotinique

• Nifluril



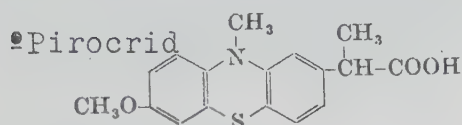
13.- Ac.Nixylique

Antirhumatismal
acide (xylidino-2,3)-2 nicotinique



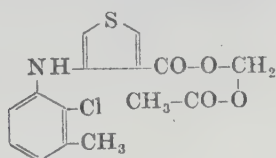
14.- Ac.Protizinique

acide (méthoxy-7 méthyl-10 phéno-
thiazinyl-2)-2 propionique



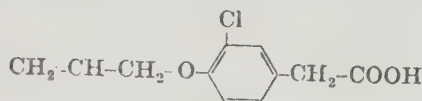
15.- Aclantate

(chloro-2 m-toluidino)-4 thiophène-
carboxylate-3 d'acétoxyméthyle



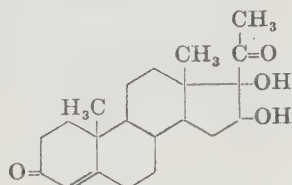
16.- Alclofénac

acide (allyloxy-4 chloro-3 phényl)-2
acétique



17.- Algestone

dihydroxy-16 α, 17 α pregnène-4 dione-3,20



18.- Allochrysine

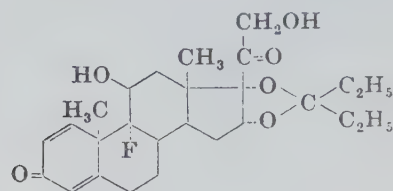
aurothiopropanol-(2) sulfonate de sodium
 $\text{Au-S-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-SO}_3\text{Na}$

19.- Alpha Amylase

Enzyme antiinflammatoire
α-amylase concentrée obtenue à base de
micro-organismes apathogènes
•Maxilase

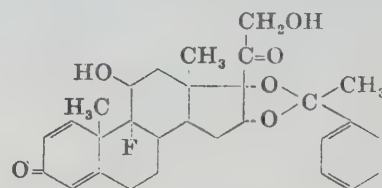
20.- Amcinafal

fluoro-9 dihydroxy-11β, 21 (éthyl-1 propy-
lidenedioxy)-16α, 17α prégna-1,4
dione-3, 20



21.- Amcinafide

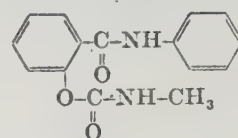
fluoro-9 dihydroxy-11β, 21 (phényl-1
éthylidenedioxy)-16α, 17α prégna-1,4
dione-3, 20



22.- Ammonium sulfobituminosum (Ichthyolammonium) • Ichthyol

23.- Anilamate

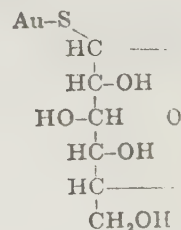
N-phényl N'-méthylcarbamoyloxy-2
benzamide



24.- Sulfure d'Or colloïdal

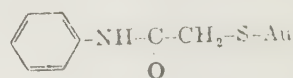
Analgésique, antiinflammatoire
solution colloïdale de sulfure d'or
 Au_2S_3

25.- Aurothioglucose



26.- Aurothioglycanide

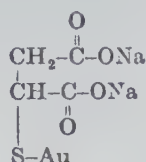
Analgésique, antiinflammatoire
auroreaptoacétanilide



27.- Aurothiomalate de sodium

Analgésique, antiinflammatoire
acide [or(1)mercapto]-2 succinique,
sel disodique

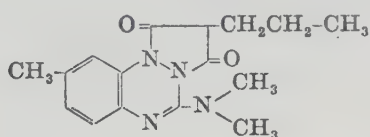
● Myochrisine

28.- Aurothiosulfate de sodium

Analgésique, antiinflammatoire
dithiosulfurate (I) de sodium

● Prolixan $\text{AuNa}_3\text{O}_6\text{S}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 29.- Azapropazone

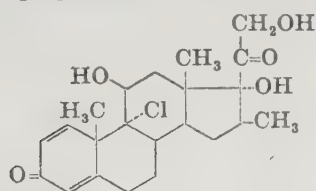
diméthylamino-5 méthyl-9 propyl-2
1H-pyrazolo [1,2-a] benzotriazine-1,
2,4 2H-dione-1,3

30.- Benclométhazone

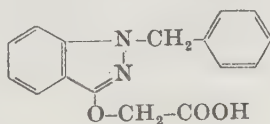
Antiinflammatoire, hormone
corticosurrénal

chloro-9 α méthyl-16 β trihydroxy-11 β ,
17 α , 21 prégnadiène-1,4 dione-3,20

68

31.- Benzadac

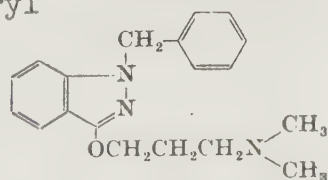
acide [(benzyl-1 1H-indazolyl-3)oxy]-2
acétique

32.- Benzylamine

Analgésique, antipyrétique

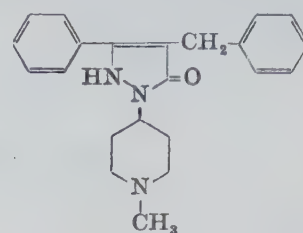
benzyl-1 (diméthylamino-3'
propoxy)-3 indazole

● Imotryl

33.- Benzpipérilone

Antirhumatismal

phényl-3 benzyl-4 [méthyl-1'
pipéridyl-(4')] 4 β -pyrazolinone 5

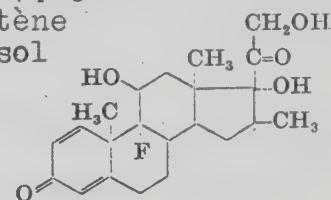
34.- Bétaméthasone

Antiallergique, hormone corticosurrénal

fluoro-9 α trihydroxy-11 β , 17 α , 21 méthyl-
16 β prégnadiène-1,4 dione-3,20

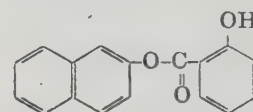
● Célestène

● Betnésol

35.- Bétol

Antirhumatismal, antiseptique intestinal

β -naphtyle, salicylate de

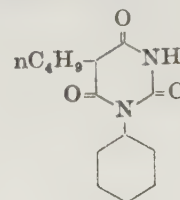
36.- Bromélaïne

préparation concentrée et standardisée d'en-
zymes protéolytiques, obtenue de tiges
d'*Ananas sativus* et d'*Ananas comosus*

● Extranase

37.- Bucolome

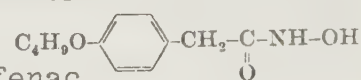
n-butyl-5 cyclohexyl-1 trioxo-2,4,6
perhydropyrimidine

38.- Buféxamac

Antiinflammatoire, analgésique

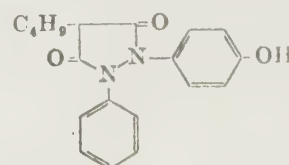
acide p-butoxyphényl-acétohydroxamique

● Parfenac

39.- Butanova

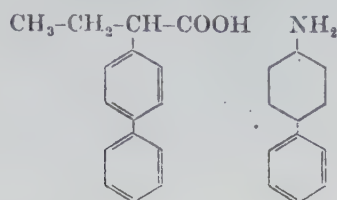
Antipyrétique, antiinflammatoire

phényl-1 (hydroxy-4' phényl)-2 dioxo-3,5
butyl-4 pyrazolidine



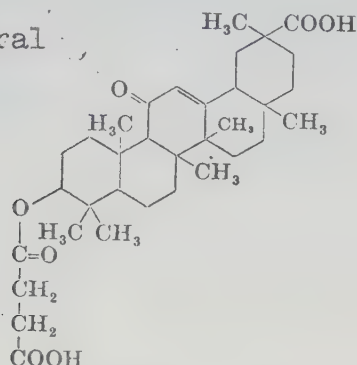
40.- Butixirate

combinaison équimoléculaire d'acide
(biphényl-4)-2 butyrique et de trans-
phényl-4 cyclohexylamine

41.- Carbénoxolone

acide (carboxy-3 propioniloxy)-3β oxo-11
18β-oléanène-12 oïque-30

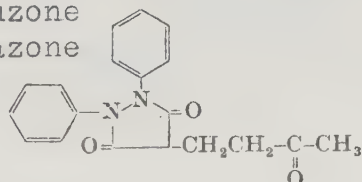
• Bioral

42.- Cétophénylbutazone

(voir 97) diphenyl-1,2 (oxo-3' butyl)-4
pyrazolidinedione-3,5

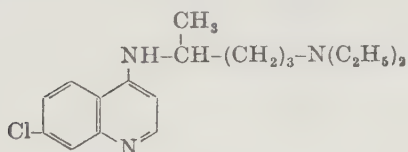
• Kébuzone

• Kétazone

43.- Chloroquine

Antipaludique

chloro-7 (diéthylamino-4' méthyl-1'
butylamino)-4 quinoléine

44.- Chymotrypsine

enzyme obtenue à partir du
pancréas de veau par
extraction aqueuse acide

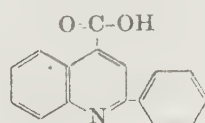
45.- Cinchophène

Antipyrétique, Analgésique

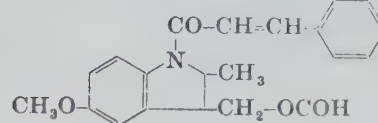
acide phényl-2 quinoléine
carboxylique-4

• Atophan

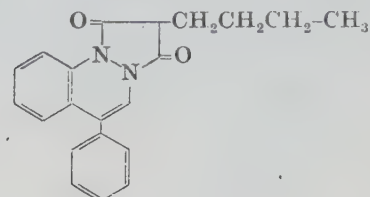
• Viophan

46.- Cinnétacine

acide cinnamoyl-1 méthoxy-5 méthyl-2
indole-acétique-3

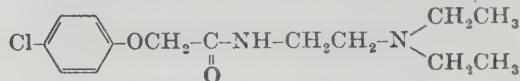
47.- Cinnopentazone

pentyl-2 phényl-6 1 H-pyrazolo [1,2-a]
cinnoline (2 H)-dione-1,3

48.- Clofexamide

Anesthésique local, analgésique

(chloro-4 phénoxy)-2 N-(diéthylamino-2
éthyl) acétamide

49.- Clofézone

Antirhumatismal

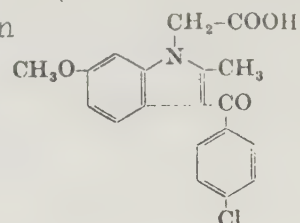
combinaison équimoléculaire de clofexamide
et de phénylbutazone

50.- Clométacine

Analgésique, antiinflammatoire

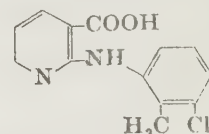
acide [(chloro-4 benzoyl)-3 méthoxy-6
méthyl-2 indolyl-1]-2 acétique

• Dupéran

51.- Clonixine

Antiinflammatoire, analgésique

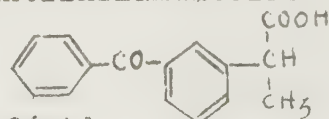
acide (chloro-3 o-toluidino)-2
nicotinique



Renvoi:

97 bis.- Kétoprofène

Antiinflammatoire

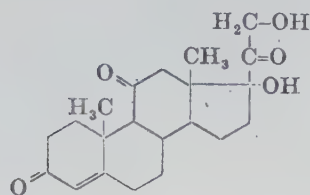


• Profénid

(en cours d'inscription à l'I.N.)

52.- Cortisone

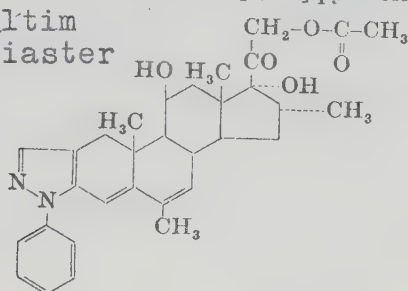
Hormone corticosurrénal
déhydro-11 hydroxy-17 α
corticostérone

53.- Cortivasol

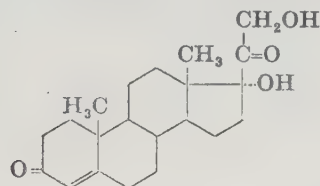
acétoxy-21 dihydroxy-11 β , 17
diméthyl-6, 16 α oxo-20 phényl-2' Δ -2, 4, 6
pregnatriéno[3, 2-c] pyrazole

• Altim

• Diaster

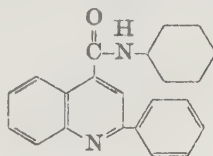
54.- Cortodoxone

dihydroxy-17 α , 21 pregnène-4 dione-3, 20

55.- Cycinchophène

Antiarthritique

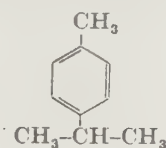
acide phényl-2 quinoléine carboxylique-4
monocyclo-hexylamide de l'

56.- p.Cymène

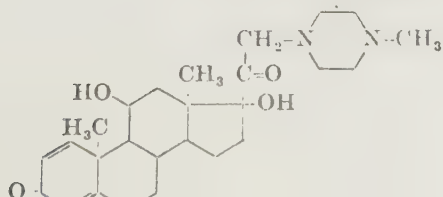
Antirhumatisme

méthyl-4 isopropylbenzène

• Dolcymène

57.- Dépersolon

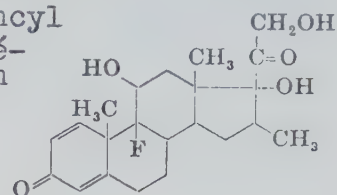
désoxy-21 (méthyl-4' pipérazinyl)-21
prednisolone

58.- Dexaméthasone

Hormone corticosurrénal

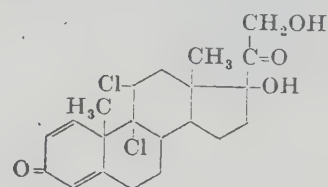
fluoro-9 α méthyl-16 α prednisolone

• Dectancyl

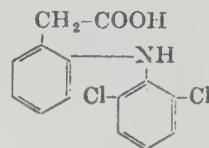
• Soludé-
cadron59.- Dichlorisone

Antiinflammatoire, antiallergique

dichloro-9 α , 11 β dihydroxy-17 α , 21 pregna-
diène-(1,4)-dione-(3,20)

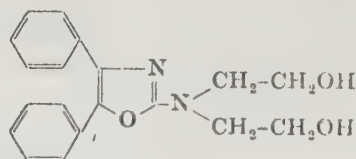
60.- Diclofénac

acide [(dichloro-2, 6 anilino)-2 phényl]-2
acétique

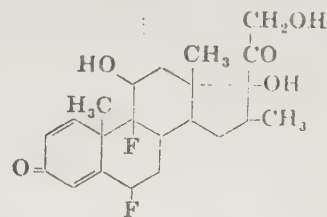
61.- Diéthamphénazone

Antiinflammatoire, analgésique

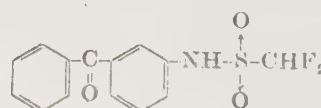
diphenyl-4, 5 bis(hydroxy-2 éthyl) amino-2
oxazole

62.- Diflorasone

difluoro-6 α , 9 α trihydroxy-11 β , 17 α , 21
méthyl-16 β prégna diène-1, 4 dione-3, 20

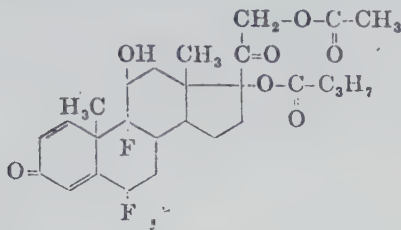
63.- Diflumidone

benzoyl-3' difluoro-1, 1
méthanesulfonanilide



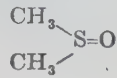
64.- Diflupregmate

difluoro-6 α ,9 trihydroxy-11 β ,17,21 prégnadiène-1,4 dione-3,20 acétate-21 butyrate-17 de



65.- Diméthylsulfoxyde

sulfoxyde de diméthyle



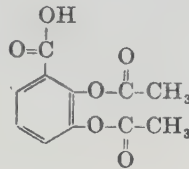
66.- Dipyrocétyl

Antirhumatisme

acide diacétoxy-2,3 benzoïque

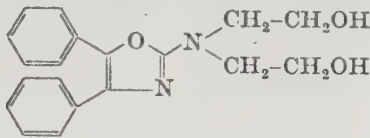
Ac.diacétylsalicylique

Pyrocat



67.- Ditazole

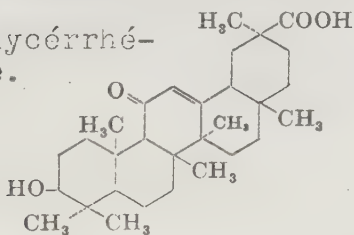
[(diphényl-4,5 oxazolyl-2) imino]-2,2' diéthanol



68.- Enoxolone

acide hydroxy-3 β oxo-11 (18 β)-oléanène-(12)-oïque-(30)

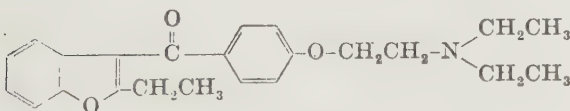
Ac.glycérrique.



69.- Etabenzarone

Antiinflammatoire, action vitaminique P

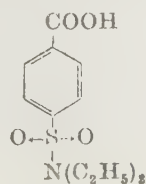
éthyl-2 (β -diéthylaminoéthoxy-4' benzoyl)-3 benzofuranne



70.- Etébénécide

Antirhumatisme

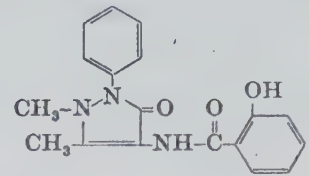
acide diéthylsulfamoyl-4 benzoïque



71.- Eupirone

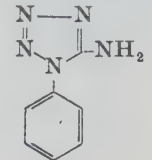
Antirhumatisme

phényl-1 diméthyl-2,3 salicyl-amido-4 pyrazolone



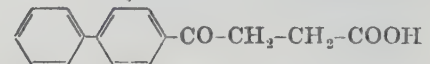
72.- Fénamole

amino-5 phényl-1 1 H-tétrazole



73.- Fenbufène

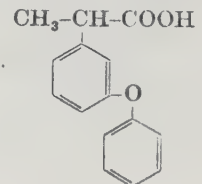
acide (biphényl-4 carbonyl)-3 propionique



74.- Fénoprofène

Antiinflammatoire, analgésique

acide ($\pm$)-(phénoxy-3 phényl)-2 propionique



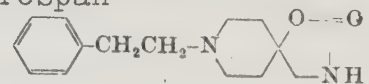
75.- Fenspiride

Hypotenseur

phénéthyl-8 oxa-1 diaza-3,8

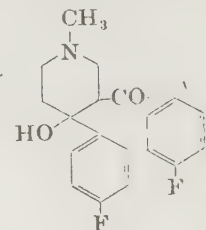
Viarespan

spiro [4,5] décanone-2



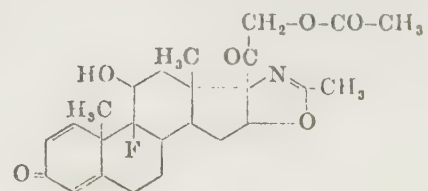
76.- Flazalone

(fluoro-4 phényl) [(fluoro-4 phényl)-4 hydroxy-4 méthyl-1 pipéridyl-3]cétone



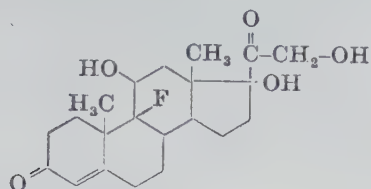
77.- Fluazacort

fluoro-9 hydroxy-11 β méthyl-2' dioxo-3,20 Δ 1,4-prégnadiéno [17,16-d] [oxazoline]yle-21, acétate de

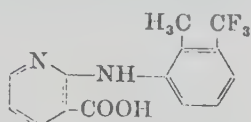


78.- Fludrocortisone

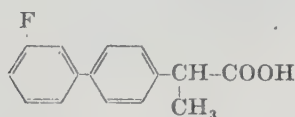
Hormone corticosurrénale
fluoro-9 α hydroxy-17 α corticostérone

79.- Flunixin

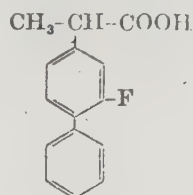
Analgésique, antiinflammatoire
acide [(méthyl-2 trifluorométhyl-3 phényl)
amino]-2 pyridinecarboxylique-3

80.- Fluprofène

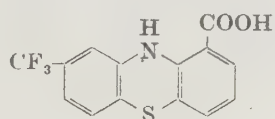
Antiinflammatoire, analgésique
acide (fluoro-3' biphenyl-4)-2
propionique

81.- Flurbiprofène

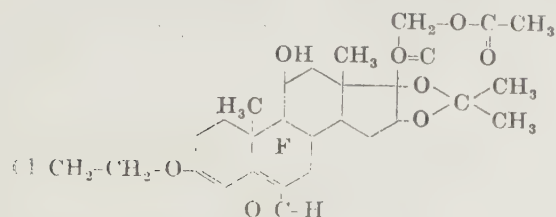
acide (fluoro-2 biphenyl-4)-2 propionique

82.- Flutiazine

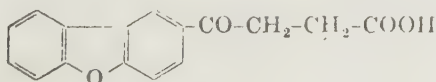
Antiinflammatoire [vétér.]
acide trifluorométhyl-8 phénothiazine-
carboxylique-1

83.- Formocortal

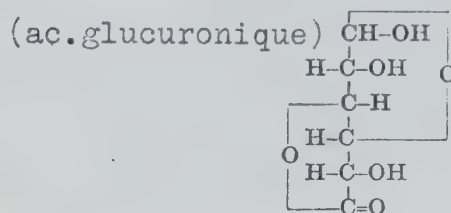
acétoxy-21 (chloro-2 éthoxy)-3 fluoro-9 α
hydroxy-11 β isopropylidène dioxy-16 α , 17 α
prégnadiène-3, 5 one-20, carbaldehyde-6 de

84.- Furobufène

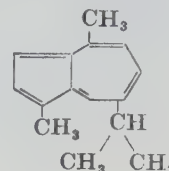
acide [(dibenzofurannyl)-2]-4 oxo-4
butyrique

85.- Glururrolactone

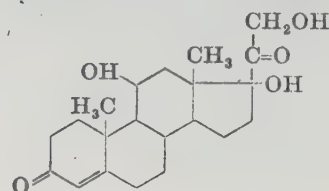
Antiarthritique
 γ -lactone de l'acide D-glucofuranuronique

86.- Guaiazulène

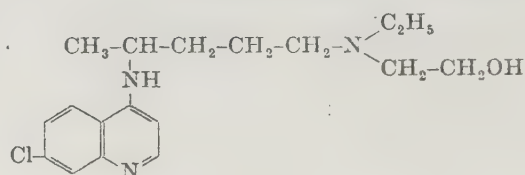
diméthyl-1, 4 isopropyl-7 azulène

87.- Hydrocortisone

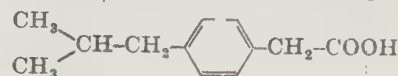
Hormone corticosurrénale
hydroxy-17 α corticostérone

88.- Hydroxychloroquine

Antipaludique
[(N-éthyl N-(hydroxy-2'')-éthyl)
amino-4' méthyl-1' butyl]
amino-4 chloro-7 quinoléine

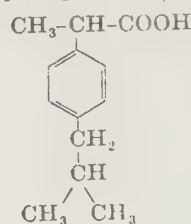
89.- Ibufénac • Dytransin

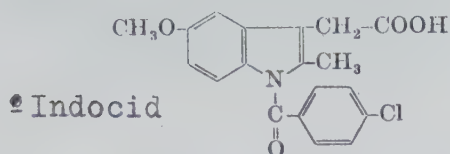
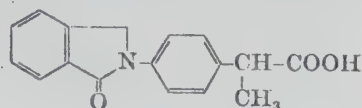
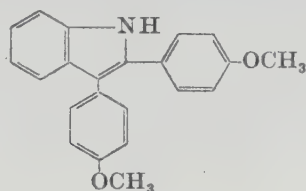
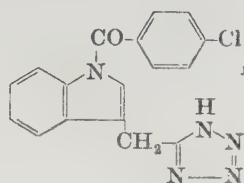
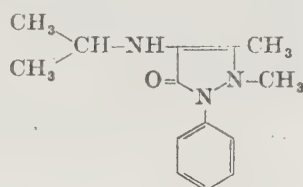
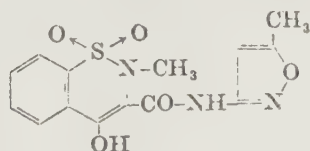
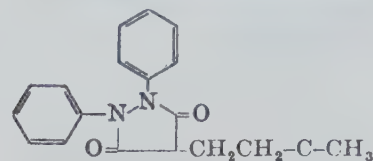
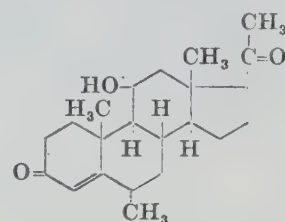
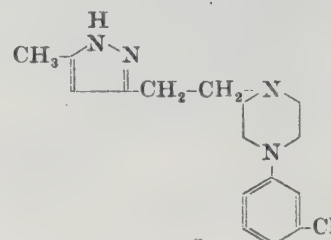
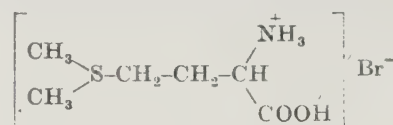
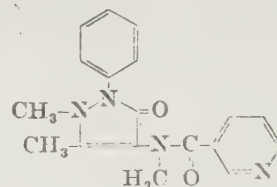
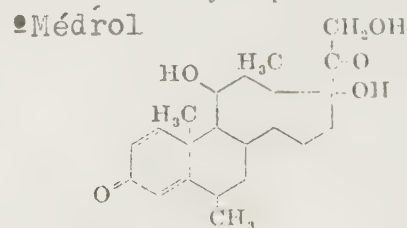
acide p-isobutylphénylacétique

90.- Ibuprofène

acide (isobutyl-4 phényl)-2 propionique

• Brufen

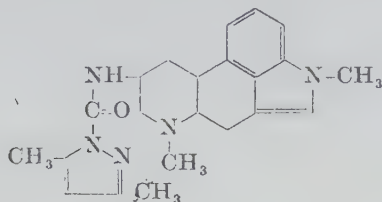


91.- Indométacine(chloro-4' benzoyl)-1 méthoxy-5 méthyl-2
carboxyméthyl-3 indole92.- Indoprofèneacide [(oxo-1 isoindoliny-2)-4 phényl]-2
propionique93.- IndoxoleAntiinflammatoire, antipyrétique
bis (méthoxy-4' phényl)-2,3 indole94.- Intrazole(p-chlorobenzoyl)-1 (1H-tétrazoly-5
méthyl)-3 indole95.- IsopyrinAntirhumatismal
phényl-1 diméthyl-2,3 isopropyl-
amino-5 pyrazolone96.- Isoxicamhydroxy-4 méthyl-2 N-(méthyl-5
isoxazoly-3) 2H-benzothiazine-1,2
carboxamide-3 dioxyde-1,197.- Kébuzonediphényl-1,2 (oxo-3' butyl)-4
pyrazolidinedione-3,597 bis.- Kétoprofène voir 5198.- Médrysonehydroxy-11 β méthyl-6 α pregnène-(4)-
dione-(3,20)99.- MépiprazoleAnalgésique, antiinflammatoire
(chloro-3 phényl)-1 [(méthyl-5 pyrazolyl-3)-2
éthyl]-4 pipérazine100.- Méthylméthionine sulfo-
nium (bromure)• Ardésyl Antiulcéreux
méthylméthionine-sulfonium, bromure de101.- Méthyl-niphénazineAnalgésique, antiinflammatoire
(N'-méthyl nicotinoylamido)-4 phényl-1
diméthyl-2,3 pyrazolone-(5)102.- MéthylprednisoloneHormone corticosturrénal
méthyl-6α prednisolone

I03.- Métoquizine

Anti-ulcéreux

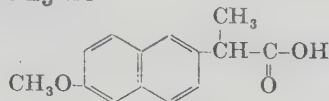
diméthyl-3, 5 N-(diméthyl-4, 7 octahydro-4, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a indolo [4, 3-f, g] quinolyl-9) pyrazol-1 carboxamide

I04.- Naproxène

Analgésique, antipyrétique

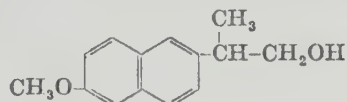
acide (+)-(méthoxy-6 naphtyl-2)-2

Naprozyne propionique

I05.- Naproxol

Antiinflammatoire, analgésique, antipyrétique

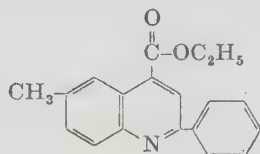
(-)-(méthoxy-6 naphtyl-2)-2 propanol

I06.- Néocinchophène

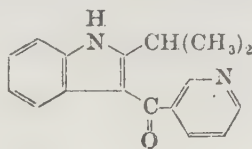
Antiarthritique

méthyl-6 phényl-2 quinoléine

carboxylate-4 d'éthyle

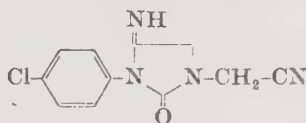
I07.- Nictindole

(isopropyl-2 indolyl-3) (pyridyl-3) cétone

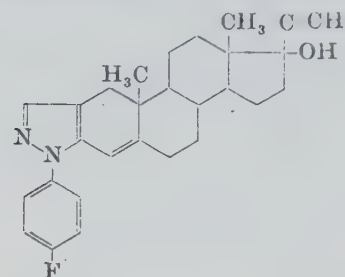
I08.- Nimazone

(chloro-4 phényl)-3 imino-4 oxo-2

imidazolidine-1 acétonitrile

I09.- Nivazol

(fluoro-2'' phényl)-2' pyrazolo[4', 3'-b] pgnadiène-(2, 4)-yn-(20)-ol-17β

II0.- Orgotéine

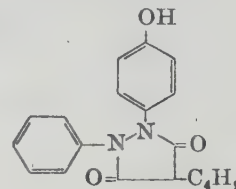
protéine d'un poids moléculaire d'env. 34 000, comprenant en complexe 2-4 atomes de métaux bivalents comme Mg, Cu, Zn; obtenue à partir de foie de bovines

III.- Oxyphénylbutazone

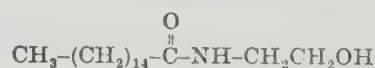
Analgésique, antipyrétique

(p-hydroxyphényl)-1 phényl-2 butyl-4 pyrazolidinedione-3,5

Tandéril

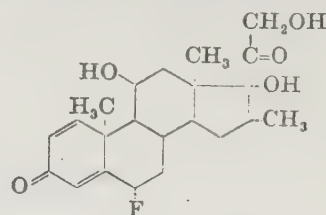
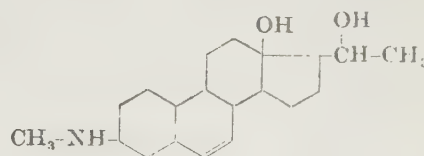
II2.- Palmidrol

N-(hydroxy-2 éthyl) palmitamide

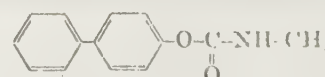
II3.- Paraméthasone

Antiprurigineux

fluoro-6 α méthyl-16 α prédnisolone

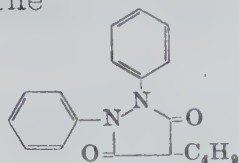
II4.- Paravallarinolalkaloïde obtenu à partir de *Paravallis microphylla* PitardII5.- Paxamate

méthylecarbamoyloxy-4 biphenyle



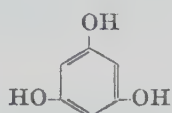
I16.- Phénylbutazone

Antipyrétique, analgésique
dioxo-3,5 diphenyl-1,2 n-butyl-4
pyrazolidine
Butazolidine



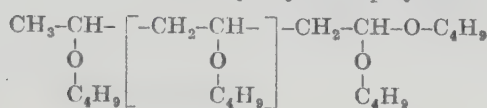
I17.- Phloroglucine

trihydroxy-1,3,5 benzène



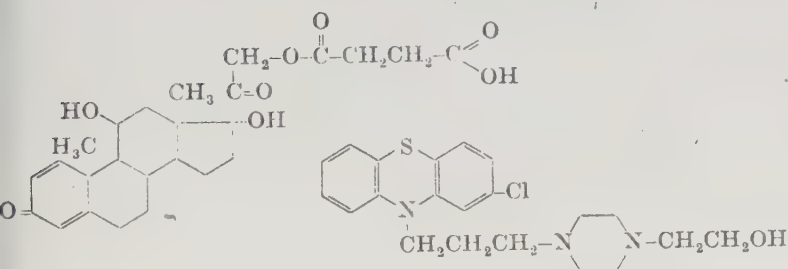
I18.- Polyvinox

Analgésique, antiinflammatoire
butoxyvinyléther polymérisé



I19.- Prednazate

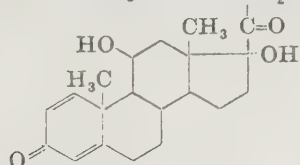
composé équimoléculaire d'hémisuccinyloxy-
21 trihydroxy-11 β , 17 α , prénadiène-1,4 di-
one-3,20 et de {(chloro-2 phénothiazinyl-
10)-3 propyl]-4 pipérazinyl-1}-2 éthanol



I20.- Prednisolone

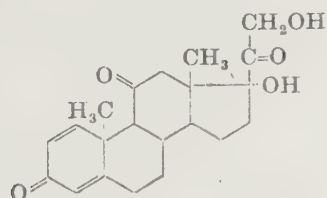
Hormone corticosurrénal
pregnadiène-41,4 dione-3,20
triol-11,17 α ,21

Hydrocortancyl



I21.- Prednisone

Hormone corticosurrénal
pregnadiène-41,4 diol-17 α ,21 trione-3,11,20



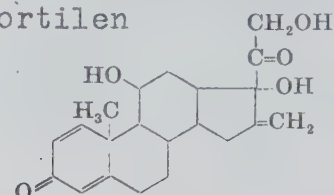
**I22.- Prednisone-Phénylbutazone
(combinaison)**

I23.- Prednylidène

Hormone

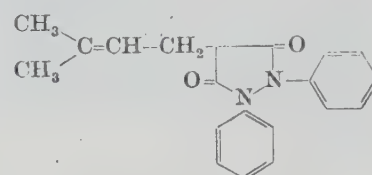
trihydroxy-11 β , 17 α , 21 méthylène-16 pré-
gnadiène-1,4 dione-3,20

Décortilen



I24.- Prénazone

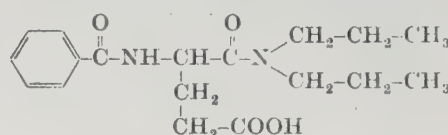
prényl-4 diphenyl-1,2 pyrazolidinedione-3,5



I25.- Proglumide

Anti-ulcéreux

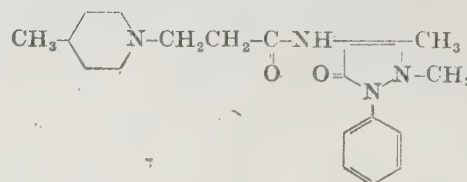
acide D,L-benzamido-4N,N-dipropyl-
glutamique



I26.- Promépiazon

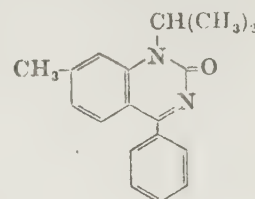
Antirhumatismal

phényl-1 diméthyl-2,3 [(méthyl-4"
pipéridino)-3' propionamido]-4 pyra-
zalone-(5)



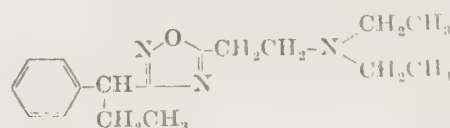
I27.- Proquazone

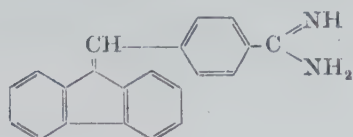
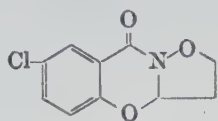
isopropyl-1 méthyl-7 phényl-4 dihydro-1,2
quinazolinone-2



I28.- Proxazole

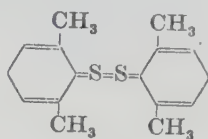
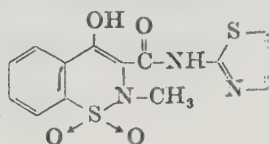
Antispasmodique, analgésique, antiinflammatoire
(diéthylamino-2 éthyl)-5 (phényl-1 propyl)-3
oxadiazole-1,2,4



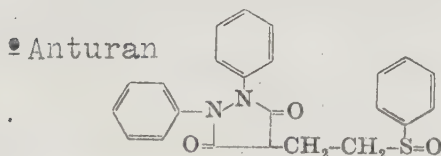
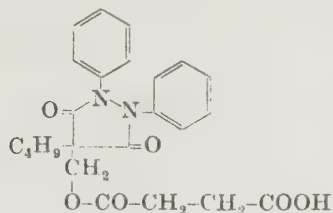
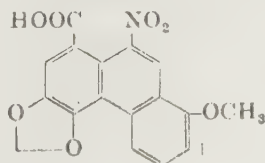
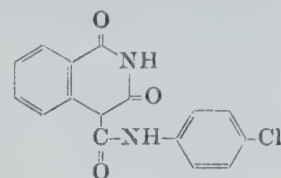
I29.- Rénytoline α -fluorényl-(9')-idènetoluamidine-4**I30.- Séclazone**chloro-7 tétrahydro-2,3,3a,9 isoxazolo
[3,2-b] [benzoxazine-1,3] one-9**I31.- Soufrol**

Antirhumatismal

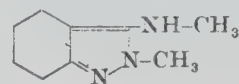
bis-(diméthyl-2,6) diphénylène-disulfide

**I32.- Sudoxicam**hydroxy-4 méthyl-2 N-(thiazolyl-2)
dihydro-1,2 benzothiazinecarboxamide-3
dioxyde-1,1**I33.- Sulfinpyrazole**

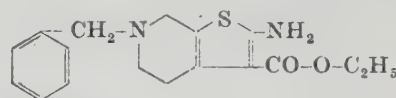
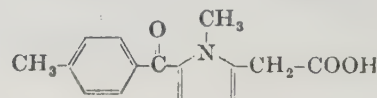
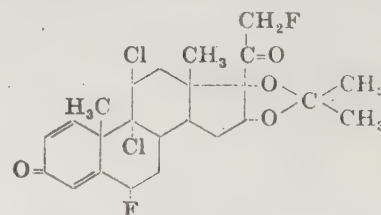
Antiarthritique

diphényl-1,2 (phénylsulfinyl-2'
éthyl) pyrazolidinedione-3,5**I34.- Suxibuzole**(n-butyl-4 dioxo-3,5 diphényl-1,2 pyrazoli-
diny-4)-méthyle, hémisuccinate de**I35.- Tardolyt**acide méthylènedioxy-3:4 méthoxy-8 nitro-10
phénaanthrèncarboxylique-(1)**I36.- Tésican**N-(chloro-4 phényl) dioxo-1,3 tétrahydro-
1,2,3,4 isoquinoléinecarboxamide-4**I37.- Tétridamine**

Analgésique, antiinflammatoire

méthyl-2 (méthylamino)-3 tétrahydro-
4,5,6,7 2H-indazole**I38.- Tinoridine**

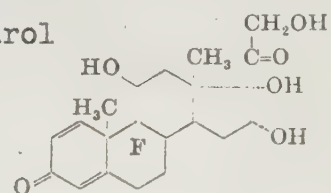
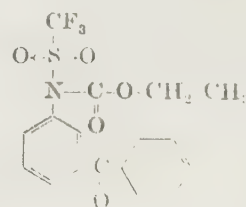
Analgésique, antiinflammatoire

amino-2 benzyl-6 tétrahydro-4,5,6,7
thiéno[2,3-c]pyridine carboxylate-3
d'éthyle**I39.- Tolmétine**acide méthyl-1 p-toluoyl-5 pyrrole-
acétique-2**I40.- Tralonide**dichloro-9,11β difluoro-6α,21 isopropylidène-
dioxy-16α,17 prégnadiène-1,4 dione-3,20**I41.- Triamcinolone**

Antiallergique, antiphlogistique

fluoro-9α hydroxy-16α prédnisolone

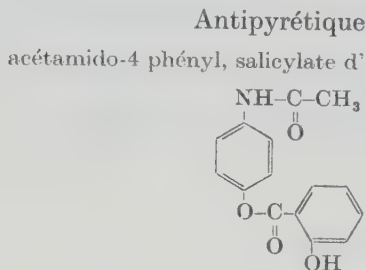
• Tédarol

**I42.- Triflumidate**m-benzoyl N-[(trifluorométhyl) sulfonyl]
carbauilate d'éthyle

ANNEXE 2.-LISTE COMPLEMENTAIRE DES MOLECULES (NON INSCRITES DANS L'INDEX NOMINUM)UTILISEES A TITRES DIVERS COMME ANTIINFLAMMATOIRES

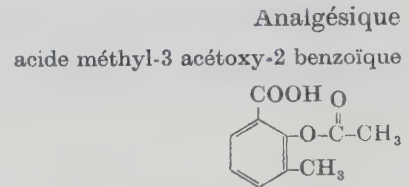
N.B.- A côté de médicaments récents, tels l'acide Tiaprofénique clairement mentionné comme antiinflam-matoire ,la plupart des médicaments ci-dessous sont de sim-ples analgésiques antipyrétiques. C'est la fréquence de leur emploi comme médicaments associés aux antiinflammatoires proprement dits qui les a fait réunir dans cette liste,même s'ils sont anciens, voire périmés.

I43.- Acétamidosalol
(Salophen)



I48.- Colchicine

I49.- Crésopirine



I44.- Acide Tiaprofénique
(Surgam)

ac. (benzoyl-5thiényl-2)propionique.

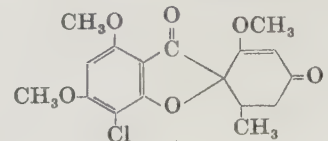


I50.- Cuproxane

Hydroxycupri diorthoxyqui-noléine-5 sulfonate de tri-méthylamine

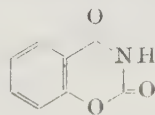
I51.- Griséofulvine

Antibiotique, fongicide
chloro-7 diméthoxy-4,6 oxo-3 coumaran
spiro-2 [méthoxy-2' méthyl-6' cyclohexén-
(2')-one-4']-1'



I45.- Carsalam
(' Biapriner)

Analgésique
2H dihydro-3,4 benzoxazine-1,3 dione-2,4



I52.- Héparine (!)

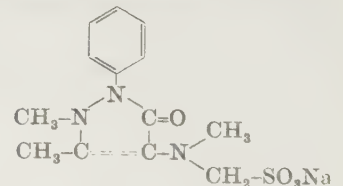
Anticoagulant

I46.- Chrysoxane

Auri-tétra-8oxyquino-léine-5 sulfonate de triméthylamine et thy-monucléate de diméthyl oxyquinizine associés à l'Or.

I53.- Noramidopyrinium,méthane-sulfonate sodique de -

Analgésique
phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolone-5 (N-méthyl)
amino-méthanesulfonate-4 de sodium



I47.- Oxyferriscorbone so-dique.
Complexe ferrico-ferro so-sodique de l'acide 3dicéto-I gulonique et de l'ac.alloxanique

DEFINITION DE QUELQUES TERMES OU SIGLES

EMPLOYES DANS CE TRAVAIL

Ils ont été limités aux termes peu utilisés en pharmacochimie.

Les ouvrages consultés sont essentiellement :

- 1 - Dictionnaire de médecine, Flammarion Ed. PARIS 1975
- 2 - BACH (J.F.): Immunologie, Flammarion Ed., PARIS 1976
- 3 - GARNIER et DELAMARE : Dictionnaire des termes techniques de médecine Maloine Ed., PARIS (édition la plus récente).

L'abréviation habituelle v.c.m. signifie : voir ce mot.

- 1 - ACTIVATION : (en biologie) accroissement d'action : les granulocytes circulants sont activés par la présence d'endotoxines bactériennes ou de complexes antigène-anticorps insolubles.
- 2 - ADJUVANT : Préparation qui, administrée en même temps qu'un antigène, accroît la réponse immunologique à cet antigène. L'adjuvant complet de FREUND (C.F.A.) est une émulsion d'eau dans l'huile contenant dans la phase huileuse, des mycobactéries tuées. Sa composition est donnée par BACH (12).
- 3 - A.D.P. : Acide adénosine diphosphorique
- 4 - AGAROSE : gélose spéciale pour milieux de culture solides (on sait que l'agar-agar est un polysaccharide extrait d'algues marines).
- 5 - AGREGATION (des hématies, des plaquettes, etc...) : adhésion , groupement en petits amas.
- 6 - A.I.P.F. : facteur "promouvant l'inflammation anaphylactique" (voir médiateur de l'inflammation).
- 7 - ALGOGENE : qui provoque une algie = douleur
- 8 - ALLERGIE - Ethym : "état autre" (VON PIRQUET 1906) : ensemble de symptômes ou de maladies créés par l'activation des mécanismes d'hypersensibilité immédiate. Pour éviter toute ambiguïté, on doit préférer aujourd'hui le terme "d'hypersensibilité immédiate (HI)". Sont impliqués dans les réactions d'H.I. les antigènes, les anticorps, les "cellules-cibles" et les médiateurs que ces cellules produisent.

- 9 - ANAPHYLATOXINE : substance déclenchant des manifestations apparentées au choc anaphylactiques ; elle apparaît dans le sérum après activation du complément par des complexes antigène-anticorps. Elle est le fait de polypeptides vasoactifs libérés lors de la transformation de C_3 .
- 10 - ANAPHYLAXIE : Hypersensibilité spécifique provoquée par l'injection préalable d'un antigène à l'égard d'une injection ultérieure du même antigène . Cette forme d'"hypersensibilité immédiate est liée à l'élaboration d'anticorps de type IgE (v.c.m.), qui provoquent, lors du second contact avec l'antigène, la dégranulation des basophiles, et la libération de substances vasoactives.
- 11 - ANOXIE : diminution de la quantité d'oxygène distribuée aux tissus.
- 12 - ANTICORPS : Immunoglobuline apparaissant après injection d'antigène et réagissant spécifiquement avec cet antigène. (les anticorps IgE (v.c.m.) sont des anticorps sensibilisant la peau, mis en évidence par des tests cutanés.).
- 13 - ANTIGENE : Substance capable de provoquer une réponse immunitaire (= immunogène) et de réagir spécifiquement avec les éléments cellulaires ou humoraux de cette réponse.
- 14 - ARTHRITE : maladie aiguë ou chronique des articulations, dont la lésion initiale et principale est une inflammation articulaire et plus précisément une inflammation de la synoviale : synovite (v.c.m.). S'applique aux arthropathies rhumatismales et infectieuses, à l'exclusion des arthropathies d'autres origines, et des arthroses (v.c.m.).
- 15 - ARTHROCYTOSE : c'est la capture des colloïdes par les cellules capables d'endocytose (v.c.m.).
- 16 - ARTHROSE : maladie chronique des articulations, de nature non inflammatoire. La synoviale reste le plus souvent normale.
- 17 - ARTHUS (réaction d', ou phénomène d') : voir hypersensibilité semi-retardée.
- 18 - AMPc (= cAMP) : Adénosine 3'-5' monophosphate cyclique
- 19 - AUTOANTIGENE : Substance capable de susciter l'apparition d'anticorps (autoanticorps) au sein de l'organisme dont elle est issue.
- 20 - cAMP, cGMP (nucléotides cycliques) = voir AMP cyclique (AMPc), GMP cyclique (GMPc)
- 21 - CARRAGENINE : polygalactoside utilisé pour créer une inflammation (p. 33).
- 22 - C.F.A. : " Complete Freund's adjuvant" . Voir adjuvant.
- 23 - CHIMIOTACTISME (= chimiotaxisme) : Propriétés des cellules mobiles de se déplacer en direction d'une substance qui les attire (en immunologie par exemple, il concerne la migration des polynucléaires neutrophiles en direction des substances libérées au cours de la fixation du complément). On dit aussi "Chimiotaxie".

- 24 - CHORION : Couche conjonctive profonde d'une muqueuse ou d'une séreuse, sous-jacente à l'épithélium (en embryologie, le mot a un sens différent).
- 25 - CELLULE DE BÜRKER - CELLULE DE THOMA : Matériel de précision pour la numération des éléments du sang en microscopie optique.
- 26 - COLLAGÈNE : composant essentiel des fibrilles et fibres du tissu conjonctif et dont le précurseur (tropocollagène) est une macromolécule protéique de 200 nm x 1,5 nm riche en glyco-colle, hydroxyproline et hydroxylysine. Le collagène est insoluble dans l'eau et les solutions salines, et se transforme en gélatine dans l'eau bouillante.
- 27 - COMPLEXE-IMMUN (= Immuncomplexe ; = complexe Ag-Ac) = Complexe macromoléculaire d'antigène et d'anticorps unis spécifiquement, soluble ou insoluble. Les complexes immuns circulants jouent probablement un rôle essentiel dans la pathologie de la maladie du sérum, de certaines glomérulonéphrites, de certaines lésions de la paroi vasculaire. En fixant le complément ils provoquent des lésions tissulaires comme dans l'hypersensibilité retardée (v.c.m.).
- 28 - CYTOTAXINES - CYTOTAXYGENES : Substances directement ou indirectement chimiotactiques pour les cellules. Parmi les cytotaxines, citons le complexe trimoléculaire "activé" C_{5B67} du complément. Parmi les agents cytotaxigènes qui peuvent rendre chimiotactiques pour les leucocytes certains facteurs plasmatiques, citons les enzymes lysosomales et certains complexes antigène-anticorps circulants.
- 29 - CYTOTOXICITE : Pouvoir destructeur envers les cellules.
CYTOTOXIQUE : Toxique pour une espèce de cellule.
Les cytotoxines et substances cytotoxigènes exercent une activité toxique contre certaines cellules (lésion ou lyse, ou mort). La cytotoxicité peut résulter :
- de l'activité d'anticorps dirigés contre les antigènes dont la cellule est porteuse, en présence du complément,
- de cellules agressives telles que des lymphocytes sensibilisés ou des macrophages (v.c.m.);
- 30 - DEGRANULATION : voir granulocyte.
- 31 - DEPOLARISATION : Synonyme d'activation . Diminution de la polarisation électrique de repos d'une membrane . Lorsqu'elle atteint le seuil limite d'excitation il se produit une inversion brusque de la polarisation membranaire, donnant naissance au potentiel d'action.
- 32 - DESMOSOME : Dispositif d'attache limité à une petite surface discoïde, localisée en périphérie de certaines cellules épithéliales à fin d'assurer leur jonction. Dans l'inflammation, les polynucléaires surtout, quelquefois les monocytes et même certains lymphocytes peuvent rompre ces desmosomes pour s'insinuer entre les cellules endothéliales des capillaires (diapédèse, v.c.m.).

- 33 - DIAPYCNOSIS : Passage des leucocytes sanguins entre les cellules de l'endothélium vasculaire. La diapycnose leucocytaire fait partie de la phase exsudative, vasculosanguine du processus inflammatoire.
- 34 - DNA- Dnase : La Dnase est une enzyme hydrolysant le DNA = acide désoxyribonucléique.
- 35 - ENDOCYTOSE : Terme désignant les différents modes de capture et de pénétration dans une cellule, des substances du milieu ambiant, s'accompagnant d'une modification morphologique temporaire de la membrane cytoplasmique. Elle comprend la phagocytose (vcm) de particules, le pinocytose (vcm) de molécules solubles et l'arthrocytose (vcm) de colloïdes.
- 36 - ENDOPYROGENES : voir pyrogènes
- 37 - ENDOTHELIUM : Variété d'épithélium pavimenteux d'origine mésodermique tapissant la face interne des parois vasculaires, lymphatiques, cardiaques.
- 38-EXOCYTOSE : s'oppose à endocytose (vcm). Elle comprend l'excrétion des substances sécrétées par la cellule, ainsi que le rejet de tous les déchets et produits phagocytés.
- 39 - EXPLANT : petit fragment d'organe ou de tissu prélevé en vue de leur mise en culture.
- 40 - EXTRAVASATION SANGUINE : Fuite du sang hors des capillaires, avec comme conséquences possibles, non seulement l'œdème (vcm) mais le purpura dû à l'issue des globules rouges hors des vaisseaux (hémorragies cutanées et muqueuses)
- 41 - FACTEURS RHUMATOIDES (F.R.) : Immunoglobulines présentes dans le sérum de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde (P.R.). Ces facteurs se comportent comme des anticorps anti-globulines G (il est préférable de les appeler facteurs antigammaglobuliniques) : ce sont des autoanticorps avec prédominance des IgM dirigés contre les propres IgG du sujet.
- 42 - FACTEUR THYMIQUE : voir THYMUS
- 43 -FIBRINOLYSE : dissolution de la fibrine et par extension dissolution rapide du caillot (thrombus) et retour du sang à l'état liquide ; elle est due, soit à la libération d'activateurs de la profibrinolyse, soit à la production d'une enzyme protéolytique par le tissu malade.
FIBRINOLYSINE : (plasmin, thrombolyse) ferment protéolytique contenu dans le plasma qui dissout la fibrine et attaque le fibrinogène.
- 44 - FIBROBLASTE : Cellule fusiforme provenant des cellules conjonctives en voie de prolifération.
- 45 - FACTEUR DE MENKIN : Substance très algogène, de type bradykinine, décrite en 1956 par MENKIN, et retrouvée ensuite dans les exsudats inflammatoires.
- 46 - GMPc = (cGMP) : guanosine 3'5' monophosphate cyclique.
- 47 - GLOMERULONEPHRITE (aigüe ou chronique) : glomérulopathie ou néphropathie glomérulaire, maladie des reins atteignant électivement les glomérules : la présence de complexes immuns (vcm) est considérée comme le stimulus inflammatoire responsable.

- 48 - GRANULOCYTE - synonyme de polynucléaire : Leucocyte caractérisé par son noyau plurilobé et ses granulations sphériques. Selon le caractère de ces granulations on distingue des granulocytes neutrophiles, éosinophiles, basophiles. Ces cellules sont en transit dans le sang qu'elles quittent pour les tissus. Elles ont des propriétés de phagocytose et de stockage des lysosomes, qui dans certaines circonstances se déversent dans la vacuole de phagocytose (phénomène de dégranulation). Les granulocytes du sang comprennent un secteur circulant et un secteur "marginal" fait des cellules collées aux parois mais pouvant repasser dans la circulation. La margination des granulocytes consiste en cet accolement ; il facilite la diapédèse (vcm).
- 49 - GRANULOME : Tissu inflammatoire, caractérisé par le développement de néo-vaisseaux, la mobilisation des fibroblastes, qui se transforment en histiocytes, et l'infiltrat, par des cellules blanches (granulocytes, lymphocytes, plasmocytes).
Sa constitution est l'aboutissement de la phase exsudative et de la phase cellulaire du processus inflammatoire.
- 50 - HEMOCONCENTRATION : Concentration du sang due à une diminution du volume plasmatique (il y a augmentation du poids spécifique, de la viscosité, du taux des protides et du nombre des globules rouges).
- 51 - HEMODYNAMIQUE : Qui se rapporte aux conditions mécaniques de la circulation du sang (pression, débit, vitesse, vasomotricité, résistance vasculaire, etc...)
- 52 - HISTIOCYTE : Cellule libre du système réticulo-histiocytaire à noyau volumineux, à chromatine fine, à cytoplasme abondant, à fonction essentiellement macrophagique (vcm).
- 53 - HYALURONIDASE : Enzyme assurant la dépolymérisation et l'hydrolyse de l'acide hyaluronique et diminuant la viscosité des milieux qui en sont riches.
L'acide hyaluronique est un polyside de $\text{pH} = 200\ 000$ environ associant en proportion équivalente, des molécules d'acide glucuronique et de N-acétylglucose. C'est un constituant fondamental du tissu conjonctif.
- 54 - HYPERPLASIE : Augmentation quantitative d'un tissu ou d'une lignée cellulaire. Formation d'un tissu pathologique aux dépens d'un tissu sain.
- 55 - HYPERSENSIBILITE (réactions d') : Ces réactions sont de quatre types :
1 - correspondant aux réactions d'hypersensibilité immédiate (vcm)
2 - correspondant aux réactions d'hypersensibilité semi-retardée (vcm)
3 - sont liées à la présence d'immun-complexes circulants
4 - correspondent aux réactions d'hypersensibilité retardée, à médiation cellulaire (vcm).
- 56 - HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE (HI) : Réaction immunitaire liée à la présence d'anticorps circulants et entraînant la libération d'histamine et autres substances vasoactives lors de l'administration de l'antigène. L'H.I. est transmissible par le sérum mais non par les cellules lymphoïdes. La classe d'anticorps responsables de l'HI est en général celle des IgE (vcm) Les IgE se fixent à la surface des cellules surtout des mastocytes, lesquels après contact avec l'antigène, se rompent et libèrent des substances vasoactives. Les phénomènes cliniques apparaissent alors en quelques secondes.

- 57 - HYPERSENSIBILITE SEMI-RETARDEE (phénomène, ou réaction d'ARTHUS) : réaction inflammatoire associant oedème, hémorragie et nécrose, survenant quelques heures après l'administration de l'antigène à un animal possédant des anticorps précipitants vis-à-vis de cet antigène.
Le phénomène d'ARTHUS est un mode important de réaction immunologique générale : il fait intervenir le complément qui se fixe sur les complexes Ag-Ac, auxquels viennent adhérer de la fibrine, des plaquettes et des granulocytes.
- 58 - HYPERSENSIBILITE RETARDEE (H.R.) : Manifestation n'apparaissant qu'environ 24 h après le contact avec l'antigène. Son type est la réaction cutanée à la tuberculine . Elle ne fait pas intervenir des anticorps mais des lymphocytes et des macrophages.
Les réactions d'H.R. sont à médiation cellulaire et s'opposent à celles de l'immunité de type humoral. Il est abusif d'utiliser le terme H.R. pour désigner la totalité des formes d'immunité à médiation cellulaire.
- 59 - Ig = Immunoglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE (= immunoglobulines de classe G, classe A, classe M, classe E) : une immunoglobuline est une globuline sérique à propriété d'anticorps , constituée de quatre chaînes polypeptidiques, une paire de chaînes légères et une paire de chaînes lourdes. Le détail de leur constitution est donné dans les ouvrages de biochimie.
- 60 - IgE (= γ^E) ou gamma E globulines : groupe de gammaglobulines anticorps de découverte plus récente que les classiques IgG, IgA, IgM. Malgré leur faible proportion, ces anticorps sont importants dans le déclenchement de phénomènes comme le choc anaphylactique, l'asthme, le rhume des foins, l'urticaire, et en général les manifestations d'hypersensibilité de type "Immédiat".
- 61 -INFLAMMATION (aiguë ou chronique, primaire ou secondaire, spécifique ou non spécifique) : Ensemble des réactions de l'organisme à une agression
La phase aiguë primaire est de nature vasculosanguine ou exsudative (oedème, diapédèse, phagocytose, mort et désintégration cellulaire). La phase secondaire subaiguë est caractérisée par une mobilisation des cellules conjonctives fixes avec multiplication cellulaire. A la phase chronique prédominent les réactions de la substance fondamentale : édification fibreuse ou cicatrisation. Les termes spécifique et non spécifique se rapportent à une inflammation de nature immunologique faisant intervenir tel ou tel type d'antigène.
- 62 - IMMUNITE : Ensemble des facteurs humoraux (I. humorale) et cellulaires (I. cellulaire) qui protègent l'organisme contre une agression infectieuse ou toxique. Elle peut être naturelle et active (acquise à la suite d'une infection ou d'une vaccination) ou bien passive (à la suite d'injection d'immun-sérum). Voir aussi hypersensibilité retardée.
- 63 - IMMUNODEPRESSEURS : on dit aussi IMMUNOSUPPRESSEURS : Substance diminuant ou supprimant les réponses immunitaires. Rentrant dans ce groupe, outre le sérum antilymphocyte, des glucocorticoïdes, des antipuriques (azathioprine), des antifoliques (méthotrexate), des agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide).

- 64 - INTERFERON : Ensemble de substances protéiques formées par les cellules exposées à une infection virale, diffusant dans les tissus environnants, capables d'inhiber la multiplication ultérieure du virus dans d'autres cellules, par blocage de la synthèse intracellulaire de l'acide nucléique viral. "L'interféron" exerce son activité protectrice bien avant l'élaboration des anticorps.
- 65 - ISCHEMIE = anémie locale : Diminution ou arrêt de la circulation artérielle dans un territoire localisé.
- 66 - L.A.P. : Produits d'activation du lymphocyte; ensemble de facteurs sécrétés par les lymphocytes "activés".
- 67 - LIF : Facteur distingué du classique MIF (vcm) par ROCKLIN. Il inhibe la migration des leucocytes polynucléaires mais n'inhibe pas celle des macrophages de cobaye et des monocytes humains.
- 68 - LIQUIDE DE HANKS : Pour le lavage des cellules : solution saline équilibrée et tamponnée à pH 7,2 (voir texte).
- 69 - LIQUIDE DE TURK : Réactif utilisé pour lyser les hématies , avant de numérer les éléments blancs du sang.
- 70 - LYMPHOKINE : médiateur de l'immunité cellulaire (terme créé par DUMONDE) facteur soluble libéré dans l'immunité à médiation cellulaire, par les lymphocytes sensibilisés, lorsqu'ils sont mis en présence de l'antigène. Le MIF (vcm) entre dans cette catégorie.
- 71 - LYMPHOCYTES T = Thymodépendants - leur maturation dépend du thymus ; ils sont impliqués dans les réactions d'immunité cellulaire (réactions d'hypersensibilité retardée et le rejet des greffes).
LYMPHOCYTES B : bursodépendants (par analogie , chez l'oiseau, aux lymphocytes dont la maturation dépend de la Bourse de Fabricius). Il s'agit de la population lymphocytaire thymo-indépendante, productrice d'anticorps, impliquée dans les réactions de l'immunité humorale.
- 72 - LYSOSOME (DE DUVE 1955) : Organite cytoplasmique , de morphologie variable limité par une membrane simple et contenant des enzymes hydrolytiques qui joue un rôle essentiel dans la digestion intracellulaire et dans l'autolyse de la cellule (A l'exception des globules rouges, toutes les cellules contiennent des lysosomes, dont les leucocytes).
- 73 - MACROPHAGE : Cellule dérivant des monocytes sanguins assurant la phagocytose et jouant un rôle essentiel dans l'immunité. Ses lysosomes, nombreux, sont riches en hydrolases. Il adhère au verre et peut fixer à sa surface certains anticorps. Le MIF inhibe sa migration.
- 74 - M.A.C.I. : Maladie aigue à complexes immuns circulants: il est impossible de reproduire chez l'animal cette maladie par la seule injection de complexes immuns préformés, mais on peut obtenir un dépôt de complexes immuns si l'on injecte en même temps qu'eux l'histamine , la sérotonine ou des anaphylatoxines pouvant assurer la dégranulation des mastocytes.

- 75 - MALADIE SERIQUE : Manifestations cutanées, articulaires et rénales survenant 8-10 jours après une injection d'un sérum animal, dues au dépôt dans les parois vasculaires de complexes antigène-anticorps circulants.
- 76 - MARGINATION : Accolement des leucocytes à la face interne des parois vasculaires (voir aussi à granulocytes).
- 77 - MASTOCYTE : Cellule à granulations basophiles, riche en médiateurs vasculaires (héparine, histamine, sérotonine). Joue un rôle important dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (vcm). Les polynucléaires basophiles du sang sont considérés comme une forme circulante de mastocytes.
- 78 - MCF = mastocytolytic factor : Facteur de dégranulation des mastocytes. Il est présent dans les lysosomes des polynucléaires neutrophiles.
- 79 - METACHROMATIQUE : Se dit d'un colorant chimiquement défini qui réagit avec une structure histologique pour donner une teinte différente de sa couleur propre.
- 80 - MICROPHAGE (METCHNIKOFF) : Polynucléaire neutrophile doué de phagocytose.
- 81 - MICROTUBULE : Composant cytoplasmique, apparaissant sous forme d'un tube droit de diamètre 20/27 nm et dont la paroi, épaisse de 5,5 à 7 nm est formée de 13 filaments longitudinaux. Il participe à la formation du fuseau, lors de la mitose (vcm) mais sa fonction est mal connue.
- 82 - MIF = migration inhibitory factor : facteur inhibant la migration des macrophages. C'est une substance protéique sécrétée par des lymphocytes provenant d'un animal sensibilisé à un antigène, quand ces lymphocytes sont mis en présence de cet antigène.
On lui attribue une structure de sialoglucoprotéine (voir acide sialique). Ses propriétés sont décrites dans tous les ouvrages d'immunologie.
- 83 - MILIEU 199 "enrichi" : Formule simplifiée du milieu synthétique 199 de MORGAN et PARKER, milieu liquide, de composition complexe (voir texte page 73) assurant la survie des cellules en culture. Il est additionné de sérum de Poulain à raison de 10 %.
- 84 - MITOCHONDRIE (= chondriosome) : Organite cytoplasmique constitué d'une double membrane limitant une matrice amorphe, qui joue un rôle essentiel dans les oxydations cellulaires ; elle emmagasine l'énergie cellulaire sous forme d'ATP et assure le stockage de certaines substances.
- 85 - MITOGENE : Substance capable de provoquer la "transformation blastique" des lymphocytes en culture.
(exemples : phytohémagglutinine, concanavaline A). Il y a des mitogènes spécifiques des lymphocytes T ou B et des mitogènes communs aux deux types de lymphocytes.
- 86 - MF = mitogenic factor : C'est un des "produits d'activation du lymphocyte".
- 87 - MITOSE = CARYOCINESE : Mode de division indirecte de la cellule caractérisé par une série de modifications dans la chromatine du noyau.
- 88 - MOLE - MILLIMOLE : Poids moléculaire d'une substance (en g) rapporté au litre (millimole : 1/1000 de mole, c'est-à-dire 1/1000 du PM rapporté au litre). Pour savoir si les activités de différentes substances sont semblables en fractions de molécules, on convertit les g/kg (ou mg/kg) en mole/kg (ou millimole/kg).

- 89 - MONOCYTE : Cellule du sang circulant, au cytoplasme faiblement basophile, contenant de fines granulations azurophiles, au noyau réniforme et volumineux. Est, en fait, le précurseur immédiat de nombreux macrophages (vcm) tissulaires.
- 90 - MPO = Myélopéroxydase : Enzyme bactéricide présente à forte concentration dans les granulations neutrophiles des polynucléaires.
- 91 - MURAMIDASE = lysosyme : Enzyme bactéricide présente à forte concentration dans les polynucléaires neutrophiles et les macrophages (mais ni les éosinophiles, ni les basophiles, ni les lymphocytes n'en ont).
- 92 - NADH : nicotinamide-adénine-dinucléotide (sous sa forme réduite) : La NADH-oxydase joue un rôle important dans la chaîne respiratoire, ainsi que le NADP (ou NADPH) qui est le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
- 93 - NECROSE : Mortification cellulaire ou tissulaire
- 94 - NECROTAXIE : Attraction par les cellules mortes ou les substances des tissus morts.
- 95 - NANOMETRE (nm) : soit 10^{-9} mètre, soit 1 milliardième de mètre.
- 96 - NEOPLASIE : Multiplication cellulaire anarchique échappant à l'homéostasie (maintien à la valeur normale des différentes constantes physiologiques).
- 97 - NEURAMINIDASE : Enzyme virale dégradant l'acide sialique (vcm) en libérant de l'acide neuraminique, formé par la condensation d'une molécule d'acide pyruvique et d'une molécule de D-mannosamine.
- 98 - NUCLEOTIDE CYCLIQUE : Substance cyclisée contenant une molécule de pentose unie par liaison N-osidique à une base purique ou pyrimidique et associée par une liaison ester à une ou deux molécules d'acide phosphorique, jouant un rôle capital dans l'activation des phosphorylases.
- 99 - OEDEME : Infiltration séreuse de divers tissus, et en particulier du tissu conjonctif du revêtement cutané ou muqueux.
- 100 - PANNUS : Tissu inflammatoire granuleux, d'origine synoviale, recouvrant le cartilage articulaire au cours de certaines arthrites.
- 101 - PANNUS SYNOVIAL : Languette conjonctivo-vasculaire, formée par la prolifération de la synoviale enflammée, et s'insinuant entre les cartilages articulaires qui se détruisent peu à peu sous lui. Le pannus synovial s'observe surtout dans la polyarthrite rhumatoïde, beaucoup plus rarement dans d'autres arthrites chroniques.
- 102 - P.C.F. : "Plaques forming Cells" : Technique des plages d'hémolyse : Mise en évidence d'une quantité minime d'anticorps hémolytiques, autour de la cellule formant des anticorps (C.F.A.) en particulier les cellules lymphoïdes.
Cette technique comporte de nombreuses variantes (J.F. BACH, 12. p. 425).
- 103 - PERICYTE : Cellule histiocytaire (vcm) située dans un dédoublement de la membrane basale de la paroi de certains capillaires et se moulant étroitement sur l'endothélium.

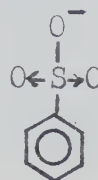
- 104 - PG = Prostaglandine : (PGE : prostaglandine E, PGF = prostaglandine F).
- 105 - P.H.A. : Phytohémagglutinine : Substance extraite de *Phaseolus vulgaris*, agglutinant les hématies et les leucocytes et induisant la transformation lymphoblastique (vcm) des lymphocytes). Elle appartient au groupe des "lectines" phytomitogènes.
- 106 - PHAGOCYTOSE (METCHNIKOFF 1883-84) : Capture et ingestion par une cellule, de particules inertes ou vivantes du milieu ambiant. Cette fonction appartient aux leucocytes polynucléaires neutrophiles du sang et aux cellules du système réticulohistiocytaire notamment les macrophages (vcm) (voir aussi endocytose, pinocytose, arthrocytose et rhophéocytose).
- 107 - PHAGOLYSOSOME = lysosome secondaire : (le lysosome primaire étant le granule de stockage).
- 108 - PHAGOSOME : Vacuole intracytoplasmique provenant de l'endocytose (vcm) et contenant les substances étrangères à la cellule. Son contenu, par fusion avec un lysosome primaire (phagolysosome) est hydrolysé et digéré par la cellule ; ou dans certains cas rejeté par "exocytose " (vcm).
- 109 - PHLOGOGENE : Qui provoque l'inflammation.
- 110 - PINOCYTOSE : Capture et absorption par une cellule douée d'endocytose de gouttelettes de liquide du milieu extracellulaire.
- 111 - PLASMA : Obtenu en recueillant le sang sur anticoagulant et en séparant les éléments figurés de la partie liquide. Il contient donc encore les facteurs de la coagulation (dont le fibrinogène et le facteur XII Hageman). Au contraire, le sérum obtenu en recueillant le sang sans anticoagulant et après rétraction du caillot, est privé de fibrine.
- 112 - PLASMOCYTE : Cellule lymphoïde, à noyau excentré avec chromatine "en mottes". Cytoplasme très basophile, riche en mitochondries (vcm) qui synthétise et excrète les immunoglobulines. On le considère actuellement comme le terme de la différenciation du lymphocyte B (vcm).
- 113 - PLETHYSMOGRAPHE : Appareil permettant de mesurer les changements de volume d'un membre ou d'un organe.
- 114 - POLYNUCLEAIRE : Voir granulocyte.
- 115 - P.P.D. (Purified Protein Derivative) : Tuberculine purifiée soluble, précipitée par l'acide trichloracétique à partir d'un milieu synthétique où l'on cultive le bacille tuberculeux. La tuberculine initiale est un produit d'autolyse des bacilles tuberculeux.
- 116 - PROINFLAMMATOIRE : S'oppose à anti-inflammatoire (par analogie avec pro-oxydant qui s'oppose à anti-oxydant).
- 117 - PYROGENE - PYRETOGENE : Qui engendre une pyrexie = fièvre . Les endopyrogènes sont des substances pyrétogènes formées dans l'organisme qui a subi une agression (notamment sous l'effet des stimuli inflammatoires).

- 118 - RAGOCYTE : Polynucléaire dont le cytoplasme contient des phagolysosomes disposés "en grains de raisin" et que l'on trouve en abondance dans le liquide articulaire au cours d'arthropathies chroniques, en particulier la polyarthrite rhumatoïde.
- 119 - REACTION d'ARTHUS : Voir hypersensibilité semi- retardée.
- 120 - REJET : Destruction d'une greffe par réaction immune du receveur contre les antigènes de transplantation du donneur.
- 121 - RHOPHEOCYTOSE (POLICARD, BESSIS 1958) : Capture, par une cellule, de particules du milieu ambiant, par invagination de la membrane plasmique et formation de vacuoles intracytoplasmiques (phénomène visible au microscope électronique seulement).
- 122 - RNA = Rnase : La R nase est une enzyme hydrolysant le RNA : acide ribonucléique.
- 123 - SCLEROSE : Aboutissement du processus fibreux. Formation excessive de collagène. Induration pathologique d'un tissu ou d'une lésion.
- 124 - SENSIBILITE (voir Hypersensibilité) : Etat d'un organisme ayant été immunisé de façon à présenter une réaction d'hypersensibilité lors d'une nouvelle introduction de l'antigène ayant servi à la sensibiliser.
- 125 - "SHUNT" : Terme emprunté à la physique signifiant "court-circuit" : on l'utilise pour parler d'un métabolisme empruntant une voie plus courte que la voie normale.
- 126 - SIALIQUE (acide) : Dérivé N-acétylé de l'acide neuraminique (voir neuraminidase).
- 127 - SRF = "Skin Reactive factor" : Facteur inflammatoire cutané provoquant un afflux cellulaire semblable à celui de la réaction tuberculinique.
- 128 - SRS-A = Slow Reacting Substance of Anaphylaxis : Complexe protéolipidique non présent normalement dans les tissus, et dont la production est stimulée par les complexes Ag-Ac. Elle augmente la perméabilité cellulaire et contracte les muscles bronchiques. Cette action qui ressemble à celle de l'histamine, n'est cependant pas inhibée par les antihistaminiques.
- 129 - STIMULUS : Nom donné à tout ce qui entraîne une excitation dans un organisme vivant ou une cellule.
- 130 - STASE : Ralentissement marqué ou arrêt de la circulation d'un liquide de l'organisme.
- 131 - STROMA : Tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins ou lymphatiques et en filets nerveux, formant le "tapis" mésenchymateux assurant la nutrition d'un infiltrat inflammatoire, d'une tumeur, etc...

132 - SYNOVIALE : Membrane séreuse tapissant la face profonde de la capsule articulaire des discarthroses, et sécrétant un liquide lubrifiant et visqueux : la synovie. La synoviale est "l'organe cible" de la réaction inflammatoire.

133 - TML : Test de migration leucocytaire

134 - TOSYLATE : Paratoluène sulfonate



135 - TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE : Modification in vitro des lymphocytes en culture sous l'influence d'un antigène lorsque le sujet qui a fourni les lymphocytes est sensibilisé à cet antigène. On l'obtient aussi en utilisant des mitogènes (vcm).

La transformation lymphoblastique donne naissance à de grandes cellules ressemblant à des lymphoblastes qui incorporent intensément la thymidine tritiée (vcm).

136 - THYMUS - THYMOCYTES : Organe transitoire, situé chez l'enfant, à la base du cou, dans le médiastin antérieur et dont l'un des rôles, d'ordre immunitaire consiste à conférer certaines propriétés au lymphocyte, dit pour cette raison "thymodépendant". Les cellules lymphoïdes du thymus (à l'exclusion des autres cellules reticuloendothéliales) ont reçu le nom de thymocytes.

N.B. : les thymocytes sont porteurs d'un antigène thêta (θ) antigène contre lequel on prépare un "sérum antithêta".

137 - THROMBUS - THROMBOSE - THROMBOCYTE : Masse sanguine coagulée (dans un vaisseau ou dans le coeur) où elle détermine une thrombose. Le thrombocyte n'est autre que la plaquette, élément anucléé du sang circulant, jouant un rôle important dans la coagulation sanguine.

138 - THYMIDINE TRITIEE : La thymidine est un nucléoside formé par l'union de thymine (base pyrimidique) et d'un pentose (ribose ou desoxyribose), marquée au tritium (^3H) on l'utilise pour l'étude des cellules de la moëlle osseuse et celles de la transformation lymphoblastique (vcm). Par comptage radioactif, on mesure sa capacité d'incorporation dans l'acide désoxyribonucléique des noyaux cellulaires.

139 - SYSTEME RETICULOHISTIOCYTAIRE : (ou système réticuloendothélial = "SRE") Selon ASCHOFF 1913, ensemble de cellules d'origine mésenchymateuse, réparties dans tout l'organisme, jouant un rôle dans la phagocytose (vcm), le métabolisme lipidique, l'hématopoïèse, la destruction des hématies, la formation des anticorps, etc...

140 - TUMEFACTION : Augmentation du volume d'une partie (selon LITTRE).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABOUL-ENEIN (M.N.) et SCHULTE (K.E) - Synthesis and antiinflammatory properties of some 1-azabicyclo (3,3,1) nonanes.
Eur. J. Med. Chem. 1976, 11, n° 2, p. 133-137.
- 2 - AIUTI (F.), SCHIRRMACHER (V.), AMMIRATI (P.) et FIORILLI (M.).- Effect of thymus factor on human precursor T lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol. 1975, 20, 499-503.
- 3 - ALEXANDER (E.L.), WETZEL (B.).- Human lymphocytes-similarity of B and T cell surface morphology.
Science 16 may 1975, vol. 188, n° 4189, p. 732.
- 4 - ALLAIS (A.), MEIER (J.), MATHIEU (J.), NOMINE (G.), PETERFALVI (M.), DE RAEDT (R.), CHIFFLOT (L.), BENZONI (J.), FOURNEX (R.).- Recherche d'analgésiques non narcotiques et d'antiinflammatoires dans la série des carboxyalcoyl-1 acyl-3 indoles.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° , 187-199.
- 5 - ALLAIS (A.), ROUSSEAU (G.), MEIER (J.), DERAEDT (R.), BENZONI (J.), CHIFFLOT (L.) - Dérivés de la série des acides benzoylphénylacétiques antiinflammatoires et analgésiques.
Eur.J.Med. Chem. 1974, 9, n° 4, p. 381-389.
- 6 - ALLAIS (A.), ROUSSEAU (G.), MEIER (J.), NOMINE (G.), PETERFALVI (M.), DERAEDT (R.), CHIFFLOT (L.), BENZONI (J.), FOURNEX (R.). - Recherche de composés analgésiques non narcotiques : étude de nouvelles (alcoxy-carbonyl-2' phényl amino)-4 quinoléines et de molécules apparentées.
Ch. Thérap. mars-avril 1973, n° 2/8, p. 154-168.
- 7 - ARMSTRONG (D.), JEPSON (J.B.), KEELE (C.A.) - Pain-producing substances in human inflammatory exsudates and plasma.
J. Physiol. 1957, 135, 350-370.
- 8 - ASPINALL (R.L.) , CAMMARATA (P.S.) - Effects of prostaglandin E₂ on adjuvant arthritis.
Nature (London) 1969, 224, 1320.
- 9 - AUROZO (A.), FAURE (R.), MATTIODA (G.) - Synthèse et propriétés pharmacologiques de benzofurannes substitués en position 2 par une chaîne acide.
Eur. J.Med. Chem. 1975, 10, n° 2, p. 182-186.
- 10 - BACH (J.F.) .- Le mode d'action des immunosuppresseurs.
Act. Pharmacol. 27ème série, Hazard Cheymol et coll. Masson Paris 1974, p. 23 à 44.

- 11 - BACH (M.A.).- Différences in cyclic AMP changes after stimulation by prostaglandins and isoproterenol in lymphocyte subpopulations.
J. Clin. Invest. 1975, 55, 1074.
- 12 - BACH (J.F.) .- Immunologie.
Flammarion Sciences 1976.
- 13 - BACH (M.A.), BACH (J.F.) .- Effects of prostaglandins and indomethacin on rosette-forming lymphocytes : interactions with thymic hormone.
in Prostaglandin synthetase inhibitors edited by H.J. ROBINSON and J.R. VANE. Raven Press New York, 1974.
- 14 - BALOW (J.E.), ROSENTHAL (A.S.) - Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor.
J. Exp. Med. 1973, 137, 1031-1041.
- 15 - BENDIXEN (G.), SOBORG (M.).- A leukocyte migration technique for in vitro detection of cellular delayed-type hypersensitivity in man.
Dan Med. Bull. 1969, 16, 1.
- 16 - BENDIXEN (G.), SOBORG (M.) .- Comments on the leukocyte migration technique as an in vitro method for demonstrating cellular hypersensitivity in man.
J. Immunol. 1970, 104, 1551.
- 17 - BENDTZEN (K.).- Drug effects on human leucocyte migration and migration inhibitory activity from lymphocytes stimulated with concanavalin A.
Acta Path. Microbiol. Scand. sect. C. 1975, 83, p. 447-54.
- 18 - BENDTZEN (K.) - Affinity chromatography. A new technique for partial purification of human leucocyte migration inhibitory factor.
Journal of Immunological methods 1976, 11, n° 2, p. 147 à 151.
- 19 - BERGSTRAND (H.), KÄLLEN (B.) - On the statistical evaluation of the macrophage migration inhibition assay.
d'après BERGSTRAND (H.), Acta Allergologica 1974, 29, 117-135.
Scand. J. Immunol. 1973, 2, 173.
- 20 - BERGSTRAND (H.), KÄLLEN (B.) , NILSSON (O.).- On the reactivity of human leukocytes to PPD in Clausen's agarose migration technique.
Acta Allergologica 1974, 29, 117-135.
- 21 - BESSIS (M.) - Cytology of the blood and blood forming organs.
New York, Grune and Stratton, 1956, Chap. 3-4 et 10
- 22 - BESSIS (M.), BOISFLEURY (A. de).- Les mouvements des leucocytes étudiés au microscope électronique à balayage.
NRF Hemat. 1971, 11, 377.

- 23 - BHUYAN (B.K.), LOUGHMAN (B.E.), FRASER (T.J.), DAY (K.J.) .- Comparison of different methods of determining cell viability after exposure to cytotoxic compounds.
Experimental cell research 1976, 97, 275-280.
- 24 - BLACKHAM (A.), FARMER (J.B.), RADZIWONIK (H.), WESTWICK (J.) .- Rabbit monoarticular arthritis and synovial prostaglandins.
Br. Pharmac. 1973, 48, 343 p.
- 25 - BLOMQUIST (A.T.), WOLINSKY (J.)
J. Org. Chem. 1956, 21, 1371.
- 26 - BLOOM (B.R.), BENNETT (B.) - The capillary technique for measurement of inhibition of macrophage migration associated with delayed-type hypersensitivity.
Rev. Europ Etud. Clin. Biol. 1970, 15, 460.
- 27 - BLOOM (B.R.), JIMENEZ (L.) .- Migration inhibitory factor and the cellular basis of delayed-type hypersensitivity reactions.
Amer. J. Path. 1970, 60, 453.
- 28 - BOGGS (D.R.) - The cellular composition of inflammatory exsudate in human leukemias.
Blood 1960, 15, 466.
- 29- BOGGS (D.R.) .- The kinetics of neutrophilic leukocytes in health and in disease .
Seminars in Hameat. 1967, 4, 359.
- 30 - BOGGS (D.R.), ATHENS (J.W.), CARTWRIGHT (G.E.), WINTROBE (M.M.) .- The effect of adrenal glucocorticosteroids upon the cellular composition of inflammatory exsudate.
Amer. J. Path. 1964, 44, 763.
- 31 - BONTE (J.P.), LESIEUR (D.), LESPAGNOL (CH.), PLAT (M.), CAZIN (J.C.), CAZIN (M.) .- Acyl-6 benzoxazolinones. 1er mémoire.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 5, 491-96.
- 32 - BORDET (P.) - Immunologie
Collection médicochirurgicale à révision périodique . Directeur Pasteur Vallery Radot et Jean Hamburger.
Flammarion Medecine Sciences, Paris.
- 33 - BOUCHERLE (A.) .-
Communication privée Castres 1972 ,
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 4, 403.
- 34 - BOUCHERLE (A.) et TRAN-QUI (D.) .- Relation structure-activité dans la série des antiinflammatoires. I - Etude radiocristallographique del'oxime de (l'acétyl- 4 phénoxyacétyl)-1 pipéridine.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 5, p. 480-482.

- 35 - BRAYE (E.), ELOY (F.), HOOGZAND (C.), LENAERS (R.).- Synthèse et propriétés pharmacologiques de S-triazolo-(3,4- α) isoquinoléines.
Eur. J. Med. Chim. 1974, 9, n° 2, 197-201.
- 36 - BROSTOFF (J.) - Etude sur l'inhibition de la migration leucocytaire dans les maladies humaines.
Allergie et Immunol. 1970.
- 37- BROSTOFF (J.), HOWELL (A.), ROITT (I.M.).- Leucocyte migration inhibition with aggregated gamma globulin in patients with rheumatoid arthritis.
Clin. Exp. Immunol. 1973, 15, 1-7.
- 38 - BROWN (J.H.), SCHWARTZ (N.L.)
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1969, 131, 614.
- 39 - BUCKLER (R.T.)
Soc. de Chimie therap. Paris 1974, p. 91-110.
Cité par GODFROID (r  f. 2) dans Séminaire relation Structure-activité 25-26 mai 1974.
- 40 - BUTLER (W.T.), ROSSEN (R.D.).- Effets of corticoids on immunity in man. I - Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone (M.P.).
J. Clin. Invest. 1973, 52, 10, 2629-2640.
- 41 - BUTLER (W.T.), ROSSEN (R.D.).- Effects of corticosteroids on immunity in man. II - Alterations in serum protein components after methylprednisolone (M.P.).
Transplant. Proc. 1973, 5, 3, 1215-1219.
- 42 - BUZAS (A.), EGNELL (C.), MATHIEU (R.), BOURILLET (F.), POTHERAT (J.J.), SIMON (J.C.).- Synthèse et propriétés pharmacologiques de nouveaux dérivés de la papaveraldinoxime.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n   5, 571-573.
- 43 - CALDER (E.A.), McLEMAN (D.), BARNES (E.W.), IRVINE (W.J.).- The effect of thyroid antigens on the in vitro migration of leucocytes from patients with Hashimoto thyroiditis.
Clin. Exp. Immunol. 1972, 12, 429-438.
- 44 - CAMPBELL (A.), RYDON (H.N.)
J. Chem. Soc. 1953, 3002.
- 45 - CARRAZ (M.).- Immunomodulation
Conférence prononcée aux journées pharmaceutiques françaises. Lyon 26-29-75.
- 46 - CARRAZ (M.), TRAEGER (J.), FRIES (D.), PERRIN (J.). - Préparation, propriétés, et activité d'immunoglobuline de cheval, antilymphocytes humains.
Revue de l'Institut Pasteur de Lyon 1967, t. 1, n   1, 17-53.

- 47 - CASEY (W.J.) and MCCALL (C.E.) - Suppression of cellular interactions of delayed hypersensitivity by corticosteroid.
Immunology 1971, 21, 225.
- 48 - CAZIN (J.C.), LESIEUR (D.), LESPAGNOL (Ch.), CAZIN (M.), LEMAIRE (P.), BRUNET (C.).- Etude chimique et pharmacodynamique de 3 amino-cétones de structure benzoxazolinonique.
Eur. J. of Med. Chem. 1976, 11, n° 1, 33-42.
- 49 - CHEDID (L.), JUY (D.), BONA (C.).- Influence of hydrocortisone on antibody-dependent lymphoid cell mediated cytotoxicity.
Immunol. Comm. 1974, 3, 477-487.
- 50 - CLÆSSON (M.H.), TJELL (V.).- Differential effect of cortisol on thymocytes from mice of different ages.
Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. C, 84, p. 185-95 , vol. 84 C, fasc. 3, june 1976.
- 51 - CLAMAN (H.N.).- Corticosteroids and lymphoid cells.
New Engl. J. Med. 1972, 287, 388.
- 52 - CLAUSEN (J.E.) .- Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral leucocytes in agarose medium.
Acta Allergologica 1971, 56-80.
- 53 - CLAUSEN (J.E.).- Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral blood leukocytes after 2,4 and 20 hours in agarose culture.
Acta allergologica 1973, 28, 28-41.
- 54 - CLAUSEN (J.E.).- Comparison between capillary tube and agarose migration technique in the study of human peripheral blood leukocytes.
Acta Allergologica 1973, 28 (2), 145-158.
- 55 - CLEMENCE (F.), LE MARTRET (O.), FOURNEX (R.), PLASSARD (G.), DAGNAUX (M.).- Recherche de composés antiinflammatoires et analgésiques dans la série du thiophène.
Eur.J. Med. Chim. 1974, 9, n° 4, 390-396.
- 56 - CLINE (M.J.).- Leucocyte function in inflammation : the ingestion, killing and digestion of microorganisms.
Series Hoemat. 1970, III, 2, 3-16.
- 57 - COCHRANE (C.G.).- Mechanisms involved in the deposition of immune complexes in tissues.
J. Exp. Med. 1971, 134, 758
- 58 - COCHRANE (C.G.), and AIKIN (B.S.).- Polymorphonuclear leukocytes in immunologic reactions. The destruction of vascular basement membrane in vivo and in vitro.
J. Exp. Med. 1966, 124, 733-42

- 59 - COCHRANE (C.G.) and KOFFLER (D.).- Immune complex disease in experimental animals and man.
Advances in Immunol. 1973, 16, 186-253.
- 60 - COCHRANE (C.G.), WEIGLE (W.O.), DIXON (F.J.).- The role of polymorphonuclear leukocytes in the initiation and cessation of the arthus vasculitis.
J. Exp. Med. 1965, 122, 99-116.
- 61 - COHEN (S.), WARD (P.A.).- In vitro and in vivo activity of a lymphocyte and immune complex-dependant chemotactic factor of eosinophil.
J. Exp. Med. 1971, 133, 133.
- 62 - COUSSE (H.), MOUZIN (G.), RIEU (J.P.), LAURESSERGUES (H.), TARAYRE (J.P.), STENGER (A.).- Relations structure-activité antiinflammatoire et antalgique de quelques cétoacides aromatiques.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 4, 397-403.
- 63 - DALE (D.C.), WOLFF (S.M.).-Skin window-studies of the acute inflammatory response of neutropenic patients.
Blood 1971, 38, 138.
- 64 - DAVID (J.R.).- Lymphocyte mediators and cellular hypersensitivity.
New Engl. J. Med. 1973, 288, 143.
- 65 - DATTA (S.K.), EIPE (J.), COSTEA (N.). Leucocyte-migration technique.
The Lancet, may 27 1972, 1184-85.
- 66 - DEBY (C.) et al. -
Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. 1974, 208, 363.
- 67 - DE DUVE (C.), WATTIAUX (R.).- Functions of lysosomes.
Ann . Rev. Physiol. 1966, 28, 435.
- 68 - DELBARRE (F.), DELRIEU (F.).- Prostaglandines et inflammation rhumatismale.
Rapport présenté au XXXX° congrès français de médecine Dakar, 1-4 déc. 1973.
Masson et Cie Ed. Paris 1976, 181-194.
- 69-DELBARRE (F.), KAHAN (A.), AMOR (B.), KRASSININE (G.).-Etude clinique et expérimentale de la ragocytose synoviale. Intérêt pour le diagnostic et l'étude pathogénique des rhumatismes inflammatoires.
Pathol. Biol. 1966, 14, 796-804.
- 70 - DESPONT (J.P.), ABEL (C.A.), GREY (H.M.).- Sialic acid and sialyltransferases in murine lymphoid cells : indication of T cell maturation.
Cell. Immunol. 1975, 17/2, 487-94.
- 71 - DEVAUX - Les médicaments antiinflammatoires non stéroïdes.
Actual. Pharm. 1976, n° 124, 12-20.

- 72 - DIAMANTSTEIN (T.), ULMER (A.).- The antagonistic action of cyclic GMP and cyclic AMP on proliferation of B and T lymphocytes.
Immunology 1975, 28, 113.
- 73 - DIAMANTSTEIN (T.), ULMER (A.).- Regulation of DNA synthesis by guanosine 5' diphosphate, cyclic guanosine 3'-5' monophosphate and cyclic adenosine 3'-5 monophosphate in mouse lymphoid cell.
Exp. Cell. Res. 1975, 93, 309.
- 74 - DIAMANTSTEIN (T.), ULMER (A.).- Two distinct lymphocyte-stimulating soluble factors (LAF) released from murine peritoneals cells. I - The cellular source and the effect of CGMP on their release.
Immunology 1976, 30, 741-47.
- 75 - DONALDSON (V.H.).- Blood coagulation and related plasma enzymes in inflammation.
Series Hoemat. 1970, III, 1, 39-95.
- 76 - DONATSKY (O.).- A leucocyte migration study on the cell mediated immunity against adult human oral mucosa and streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis.
Acta Path. Microb. Scand. (section C Immunology) June 1976, vol. 84 C, fasc. 3, 227-34.
- 77 - DOUGHERTY (T.F.), SCHNEEBELI (G.L.). - Role of cortisone in regulation of inflammation.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1950, 75, 854-59.
- 78 - DUCHON D'ENGENIERES (M.), MALDONADO (J.), AVRIL (J.L.), MIOQUE (M.), RAYNAUD (G.), THOMAS (J.), POURRIAS (B.).- Synthèse et étude pharmacologique d'alcools acétyléniques à fonction amine et ammonium quaternaire.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 1, 59-68.
- 79 - DUMONDE (D.C.).- "Lymphokines" : molecular mediators of cellular immune response in animals and man.
Proc. Roy. Soc. Med. 1970, 63, 899.
- 80 - DUMONDE (D.C.), GLYNN (L.E.).- The production of arthritis in rabbits by an immunological reaction to fibrin.
Brit. J. Exp. Path. 1962, 43, 373.
- 81 - DUMONDE (D.C.), PAGE (D.A.), MATTHEW (M.), WOLSTENCROFT (R.A.).- Role of lymphocyte activation products (LAP) in cell-mediated immunity. I - Preparation and partial purification of guinea pig lap.
Clin. Exp. Immunol. 1972, 10, 25-47.
- 82 - DUMONDE (D.C.), WOLSTENCROFT (R.A.), PANAYI (G.S.), MATTHEW (M.), PORLEY HOWSTON (W.T.).- Lymphokines non antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation.
Nature 1969, 224, 38

- 83 - DUNWELL (D.W.), EVANS (D.).- The synthesis and antiinflammatory activity of some substituted 2-(6 quinoxaliny) propionic acids.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 3, 239-41.
- 84 - EDDLESTON (A.L.W.F.), WILLIAMS (R.), CAINE (R.Y.).- Cellular immune response during rejection of a liver transplant in man.
Nature Lond 1969, 222, 674-75.
- 85 - EIGLER (F.W.) et al. -
2. Gesamte Exp. Med. 1969, 151, 51.
Cité dans LAPIERE Actual.de chimie thérapeutique 3ème série EDIFOR Ed.
Paris 1975.
- 86 - ERARD (P.).- Technical study of the leukocyte migration inhibition test in agarose. Application to PPD and to hepatitis B antigen .
Clin. Exp. Immunol. 1974, 18, 439-448.
- 87 - ELLIOTT (D.F.), HORTON (E.W.), LEWIS (G.P.). - Actions of pure bradykinin.
J. Physiol. 1960, 153, 473-80.
- 88 - EVREUX (J.C) .- Métabolisme de l'aspirine
Cahiers médicaux tome 1, n° 1, 5 sept. 1975,
- 89 - FAIVRE (J.), LERY (N.), FAIVRE (M.), BARRAL (C.), LESTRA (C.), RIVIERE (F))
Aspirine et hémostase.
Cahiers médicaux tome 1, n° 1, 5 sept. 1975.
- 90 - FAMAHEY (J.P.), BROOKS (P.M.), DICKS (W.C.).- Biological effects of non-steroidal antiinflammatory drugs.
Seminars. Arthritis rheumatism USA 1975, 5, n° 1, 63-81
- 91 - FERREIRA (S.H.), MONCADA (S.), VANE (J.R.).- Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen.
Nature New Biol. 1971, 231, 237-239.
- 92 - FLOWER (R.), GRYGLEWSKI (R.), HERBACZYNSKA-CEDRO (K.), VANE (J.R.).- Effects of antiinflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis.
Nature New Biol. 1972, 238, 104-106.
- 93 - FREI (J.), AELLIG (A.), NESSI (P.).- Systèmes enzymatiques et coenzymes impliqués dans le métabolisme du polynucléaire neutrophile.
Ann. Biol. Clin. 1975, 33, 459-464.
- 94 - FREI (P.C.), ERARD (Ph.), ZINKERNAGEL (R.).- Cell-mediated immunity to hepatitis-associated antigen (HAA) demonstrated by leucocyte migration test during and after acute B hepatitis.
Biomedicine 1973, 19, 379-383.
- 95 - GEORGE (M.), VAUGHAN (J.H.).- In vitro cell migration as a model for delayed hypersensitivity.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 111, 514-521.

- 96 - GEWURZ (H.).- The immunologic role of complement.
in ; Immunobiology - Edit. GOOD (R.A.), FISCHER (D.W.) Stamford (Connecticut)
1971 (305 p.), p. 95-103.
- 97 - GILBERT (J.), ROUSSELLE (D.), RUMPF (P.).- Dérivés de la benzodioxépine-
1,4 one-5 et de ses isostères soufrés ou aminés en position 1.
Eur. J. Med.Chem. 1975, 10, n° 6, 607-611.
- 98 - GILLET (C.), DEHOUX (E.), KESTENS (J.), ROBA (J.), LAMBELIN (G.).- Dérivés
d'acides pyrolacétiques à activités antiinflammatoires et analgésiques.
Eur. J. Med. Chem. 1976, 11, n° 2, 173-181.
- 99 - GIRARD (J.P.) - Progrès récents dans la pharmacologie des dérivés du
cyclobutane.
Chim. Ther. 1971, vol. VI, n° 1, janv. fév., 65-72.
- 100 - GLENN (M.), GRAY (J.), KOOYERS (W.).-
Am. J. Vet. Res. 1965, 26, 1195-
- 101 - GLYNN (L.E.).- The chronicity of inflammation and its significance in
rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 1968, 27, 105.
- 102 - GODFROID (J.J.), LARUELLE (C.), FROMANT (E.), HEYMANS (F.).- Problèmes
soulevés dans l'application de la méthode de HANSCH : quelques exemples
dans les domaines pharmacologique et toxicologique.
in Seminaire Relation Structure-activité 25-26 mars 1974
Soc. de Chimie therap. Paris 1974, 91-110.
- 103 - GOETZL (E.J.), AUSTEN (K.F.).- A neutrophil-immobilizing factor derived
from human leukocytes. I- generation and partial characterization.
J. Exp. Med. 1972, 136, 1564-80
- 104 - GOLDBERG (L.S.), LOUIE (J.S.) and BAKER (M.H.).- Inhibition of macrophage
migration : a test system using human monocytes.
The J. of Immunology 107, n° 3, sept. 1971, 906.
- 105 - GOLUB (E.S.), SPITZNAGEL (J.K.).- The role of lysosomes in hypersensitivity
reactions : tissue damage by polymorphonuclear neutrophil lysosomes.
J. Immunol. 1966, 95, 1060.
- 106 - GOTH (A.), JOHNSON (A.R.).- Current concepts on the secretory function of
mast cells.
Life Sci. GB 1975, 16, n° 8, p. 1201-1213.
- 107 - GRANGER (R.), BOUSSINESQ (J.), GIRARD (J.P.), ROSSI (J.C.), VIDAL (J.P.).-
Bull. Soc. Chim. 1969, 2806
C.R. Ac. Sc. (série C) 1968, 176, 927 et 1620.
- 108 - GREEN (J.A.), COOPERBAND (S.R.) , KIBRICK (S.).- Immune specific induct
of interferon production in cultures of human blood lymphocytes.
Science 1969, 164, 1415.

- 109 - GREMY (F.), SALMON (D.). - Bases statistiques pour la recherche médicale et biologique.
DUNOD, Paris, 1969.
- 110 - HALPERN (B.N.), AMACHE (N.).- Diagnosis of drug allergy in vitro with the lymphocyte transformation test.
J. Allergy, 1967, 40, 168.
- 111 - HANSCH (C.).- Relations entre les paramètres physicochimiques et l'activité pharmacologique.
Conférence Paris 1971. (d'après 112).
- 112 - HANSCH (C.).- Relations structure-activité.
Séminaire animé par le Pr. HANSCH, Paris, 25-16 mars 1974.
Soc. Chimie Thér. Edit., Paris 1974, 311 p.
- 113 - HART (F.D.) et al. -
Ann. Rheum. Dis. 1970, 29, 84
Cité par LAPIERE dans Actual. de Chimie Thérap. 3ème série, p. 47-83.
EDIFOR Ed. Paris. 1975.
- 114 - HART (F.D.).- Clinical experience with aspirin and indomethacin in rheumatoid arthritis : potential significance of prostaglandine and their blockade.
in Prostaglandine Synthetase inhibitors edited by H.J. ROBINSON and J.R. VANE Raven Press, New York, 1974.
- 114 bis - HAZARD (R.) et col. - Manuel de Pharmacologie
Masson Ed. Paris 1969, p. 494.
- 115 - HENSON (P.M.), COCHRANE (C.G.).- Immunological induction of increased vascular permeability. II - Two mechanisms of histamine release from rabbit platelets involving complement.
J. Exp. Med. 1969, 129, 167.
- 116 - HIRSCHORN (R.), WEISSMANN (G.).- Isolation and properties of human leukocyte lysosomes in vitro.
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 1965, 119-36.
- 117 - HOLTKAMP (D.E.), BATES (D.E.), HEMING (A.E.), POETSCH (C.E.), LAWRENCE (C.J.), DUELL (H.E.).- Synergy of hydrocortisone and phénylèphrine in local antiphlogistic activity.
Acta endocrinologica 1956, 21, 268-80.
- 118 - Ig CORDELIERS-DOBES .- Immunologie fondamentale à l'usage des étudiants en médecine, pharmacie, biologie. Tome I. Edition 1975.
CROUAN et ROQUES, Ed., Paris.
- 119 - Ig CORDELIERS-DOBES .- Immunologie médicale à l'usage des étudiants en médecine, pharmacie, biologie. Tome II. Edition 1975.
CROUAN et ROQUES Ed., Paris.
- 120 - IGNARRO (J.J.).-
Fed. Proc. 1970, 29, 784.

- 121 - INION (R.), VOGELAER (H. de), DURME (E. Van), DESCHAMPS (M.), BROTELLE (R.), CHARLIER (R.), COLOT (M.).- Recherche dans la série des Indoles III (alkyl- ou aminoalkyl-1 indolyl-3) pyridyl cétones douées de propriétés antiinflammatoires et fibrinolytiques.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 3, 276-85.
- 122 - ISHIZAKA (K.) et ISHISAKA (T.).- Biologic function of γ E antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity.
Clin. Exp. Immun. 1970, 6, 25-39.
- 123 - ISHIZAKA (T.), ISHIZAKA (K.), JOHANSSON (S.G.O.) et BENNICH (H.).- Histamine release from human leukocytes by anti γ E antibodies.
J. Immunol. 1969, 102, 884.
- 124 - IZARD-VERCHERE (C.), CAVIER (R.), MORIN (R.), MANUEL-MENILLET (C.), VIEL (C)
Chim. Ther. 1971, 6, 5, 346.
- 125 - JANOFF (A.).- Mediators of tissue damage in human polymorphonuclear neutrophils.
Series Hoemat. 1970, III, 1, p. 96-130.
- 126 - JUY (D.), CAVAILLON (J.M.), BONA (C.).- Influence chez le lapin de l'injection d'acétate de cortisone sur la transformation blastique et la cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante.
Ann. Immunol. (Inst. Pasteur) 1976, 127 C, 187-196.
- 127 - KALEY (C.), WEINER (R.).- Prostaglandin E₁H : a potential mediator of the inflammatory response.
Ann. NY Acad. Sci. 1971, 180, 338-350.
- 127 bis - KALTREIDER (H.B.), SOGHOR (D.), DAVID (J.B.) and DECKER (J.L.).- Capillary tube migration for detection of human delayed hypersensitivity : difficulties encountered with "buffy coat" cells and tuberculin antigen.
The Journal of Immunology , vol. 103, n° 2, august 1969.
- 128 - KAPLAN (G.). - Etude expérimentale de l'inflammation synoviale d'origine immunologique.
Biologie médicale n° 1, Déc. 1971-janvier 1972, 39-50.
- 129 - KARLSON (P.). Biochimie, 2ème édition, 1971;
DOIN Ed., Paris.
- 130 - KAUFMANN (H.P.).- Médicaments de synthèse
Office intern. de la librairie, Bruxelles, 1957
Arzneimittel-synthese, Springer, Berlin, 1953. Traduit de l'allemand par le Dr. Ph. F. WINTERITZ.
- 131 - KAZANSKII (B.A.), LUKINA (M.Yu)
Dokl. Akad. Nauk, 1952, 83, 693, 1954, 04, 887.
- 132 - KELLAWAY , TRETHEWIE .-
cité par ORANGE (R.P.), AUSTEN (K.F.)- Chemical mediators of immediate hypersensitivity
in Immunobiology-Edit.
GOOD (R.A.), FISHER (D.W.)- Stamford (Connecticut) 1971 (305 p.) 115-121.

- 133 - KERNBAUM (S.).- Agents immunodépresseurs et pouvoir fongicide des polynucléaires neutrophiles humains.
Nouvelle revue française d'hématologie 1975, Tome 15, n° 6, 677-682.
- 134 - KOBAYASHI (S.), TAKAGI (H.).
Arzneim. Forsch. 1968, 18, 1352.
in G. TARZIA , Eur. J. Med. Chem. 1976, 11, n° 3, 263-70.
- 135 - KOLTAI (M.), BLAZSO (G.), MINKER (E.) et al. .- Anaphylactoid inflammation promoting factor (AIPF), an insulin induced factor derived from sensitized lymphocytes increases anaphylactoid inflammation in rats.
Int. Arch. Allergy (Basel), 1975, 49, 3, 358-70.
- 136 - KOOPMAN (W.J.), GILLIS (M.H.), DAVID (J.R.).- Prevention of MIF activity by agents known to increase cellular cyclic AMP.
The Journal of immunology, vol. 110, n° 6, june 1973.
- 137 - KOTKES (P.), PICK (E.).- Studies on the inhibition of macrophage migration induced by soluble antigen-antibody complexes.
Clin. Exp. Immunol. 1975, 19, 105-120.
- 138 - LAMBELIN (G.), BUU-HOÏ (N.P.), BROUILLET (H.), GAUTHIER (M.), GILLET (C.), ROBA (J.), THIRIAUX (J.).
Arzneim. Forsch. 1968, 18, 1404.
cité par GODFROID in séminaire structure-activité 25-26 mars 1974,
Soc. Chim. Thérap. Paris 1974, 91-110.
- 139 - LAPIERE (C.L.).- Les acides aminopyridiniques dans le cadre des anti-inflammatoires non stéroïdes.
Actual. de Chimie thérapeutique, 3ème série, 47-83
EDIFOR Ed. Paris 1975.
(conférence prononcée aux Xèmes rencontres de Chimie thérapeutique de Lille, 4-6 septembre 1974.)
- 139 bis - LECHAT (P.) - Abrégé de Pharmacologie médicale.
Masson Ed. Paris 1973, p. 352.
- 140 - LEPOW (I.H.) et WARD (P.A.).- Inflammation : mechanism and control
Academic Press Ed., New York, 1972
(dans BACH , Immunologie, Flammarion Sciences 1976.)
- 141 - LESPAGNOL (A.).- Chimie des médicaments (tome 1) 1974
Entreprise moderne d'édition, Paris, 5ème partie = Médicaments de la douleur.
- 142 - LESPAGNOL (A.), LESPAGNOL (Ch.), WILLECOMME (B.).- Amides d'acides pyrodicarboxyliques et de l'hydrazobenzène comme antiinflammatoires et analgésiques.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 1, 51-54.

- 143 - LICHTMAN (M.A.) , WEED (R.I.).- Altération of the cell periphery during granulocyte maturation ;relationship to cell function.
Blood 1972, 39, 301.
- 144 - LOMNITZER (R.) , RABSON (A.R.) , KOORNHOF (H.J.).- Production of leucocyte inhibitory factor (LIF) and macrophage inhibitory factor (MIF) by PHA-stimulated lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol. 1975, 22, 522-527.
- 145 - MACH (P.S.) - Considérations générales sur les prostaglandines.
Revue internationale de rhumatologie III, 1973, 273-83.
- 145 bis - MACLOUF (J.) , RENOU (M.) , PRADELLES (P.) and DRAY (F.) - Utilisation de dérivés iodés pour le dosage radio-immunologique des prostaglandines.
XVIIème colloque de Médecine nucléaire de langue française, 2-4 juin 1975.
- 146 - MADRONEIRO (R.) , SANCHEZ-INSÚA (A.) , DEL RIO (J.) , VIDAL (C.).- Tétrazole analogues of arylthiazolylacetic acids. Synthesis and pharmacological study.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 4, 445-48.
- 147 - MAFFRAND (M.) , FREHEL (D.) , ELOY (F.) , AUBERT (D.) , FERRAND (J.C.).- Synthese et propriétés pharmacologiques de nouveaux composés hétérocycliques polycondensés dérivés de l'imidazole et du thiazole.
Eur. J. Med. Chim. 1975, 10, n° 5, 528-532.
- 148 - MAINI (R.N.) , ROFFE (L.M.) , MAGRATH (I.T.) , DUMONDE (D.C.).- Standardization of the leucocyte migration test.
Int. Arch. Allerg. 1973, 45, 308.
- 149 - MANDELL (G.L.) , RUBIN (W.) , HOOK (E.W.).- The effect of an NADH oxydase inhibitor (hydrocortisone) on polymorphonuclear leukocyte bactericidal activity.
J. Clin. Invest. 1970, 49, 1381.
- 150 - MARCHESI (V.T.).- Some electron microscopic observations between leukocytes, platelets , and endothelial cells in acute inflammation.
Ann. NY Acad. Sci. 1964, 116, 774.
- 151 - MARSCH (H.C.) , BOGGS (D.R.) , CARTWRIGHT (G.E.) , et WINTROBE (M.).- Neutrophil kinetics in acute infection.
J. Clin. Invest. 1967, 46, 1943.
- 152 - MASSOUD (A.).- Contribution à l'étude du test de migration leucocytaire.
Thèse Doctorat Etat Pharmacie LYON I, 21 juin 1974.
- 153 - MEIER (R.) , SCHULER (W.) , DESAULLES (P.).- Inhibition du granulome au coton chez des rats normaux et adrenalectomisés.
Experientia 1950, 6, 469
in TARZIA (G.) et coll. Eur. J. Med. Chem. 1976, 11, n° 3, 263-70.

- 154 - MENKES (C.J.) - Comment choisir un anti-inflammatoire en rhumatologie.
La nouvelle presse médicale 28 juin 1975, Tome 4, n° 26, 1929-1931.
- 155 - MENKIN (V.).- The biology of inflammation, chemical mediators and cellular injury.
Science 1956, 123, 527-534.
- 156 - MESNARD (P.), DUPIN (J.P.), BRASINGTON (R.D.).- Synthèse et propriétés antifibrinolytiques de quelques ϵ aminoacides : ac. α aminocampholique et acide d-cis (diméthyl-2, 2 α aminoéthyl-3) cyclobutane acétique.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 3, 315-322.
- 157 - MIGNE (J.).- Biochimie de l'inflammation. Les systèmes phlogogènes.
Biologie médicale n° 1, déc. 1971, janv. 1972, 11-37.
- 158 - MILLER (R.L.), MELMON (K.L.).- The related roles of histamine, serotonin and bradykinin in the pathogenesis of inflammation.
Series Hoemat. 1970, III, 1, 5-38.
- 159 - MITCHELL (Ch. G.), SMITH (M.G.M.), GOLDING (P.L.), EDDLESTON (A.L.W.F.), WILLIAMS (R.).- Evaluation of the leucocyte migration test as a measure of delayed hypersensitivity in man.
Clin. Ex. Immunol. 1972, 11, 535-541.
- 160 - MIZUSHIMA (Y.), TSUDAKA (W.), AKIMOTO (T.).- Prolongation of inflammation in rats inoculated with adjuvant.
Ann. Rheum. Dis. 1970, 29, 178.
- 161 - MORGAN (J.F.), MORTON (H.J.), PARKER (R.C.).-
Proc. Soc. Exp. Biol. NY, 1950, 73, 1.
D'après XVème cours de techniques des cultures cellulaires par le Dr. P. LEPINE.
- 162 - MOSER (P.), JÄKEL (K.), KRUPP (P.), MENASSE (R.), SALLMAN (A.).-
Structure activity relations of analogues of phenylbutazone.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 6, 613-17.
- 163 - MOSKOWITZ (R.W.), SCHWARTZ (H.J.), MICHEL (B.) et coll. - Activation of Hageman factor and kinin generation by purified polysaccharides and human articular cartilage.
J. Lab. Clin. Med. 1969, 74, 990-998.
- 164 - MOULIAS (R.), GOUST (J.M.), DEVILLECHABROLLE (A.), BUFFET (C.) et MULLER-BERAT (C.N.).- Le test de migration des leucocytes du sang périphérique (TML) : un nouveau test d'hypersensibilité retardée chez l'homme. II - Utilisation dans les affections autoimmunes humaines. Résultats primaires et interprétations.
Presse Med. 1970, 78, 2315-2318.

- 165 - MOULIAS (R.), GOUST (J.M.), REINERT (Ph.), DEVILLECHABROLLE (A.), MULLER-BERAT (C.N.), HEREMAN (C.), GODEAU (P.).- Le test de migration en présence d'ADN des leucocytes au cours du lupus érythémateux disséminé. La nouvelle presse médicale 1972, I, n° 21,
- 166 - MULLER-BERAT (C.N.), MOULIAS (R.).- Le test de migration des leucocytes du sang périphérique (TML). Un nouveau test d'H.S.R. in vitro chez l'homme. I- Méthodes et exemples d'applications pratiques. Presse médicale 1970, 78, n° 2, (10 janvier).
- 167 - MULLER-BERAT (C.N.), MOULIAS (R.), DEVILLE CHABROLLE (A), SELLIER (Th.), GOUST (M.), BUFFET (C.).- Aperçu préliminaire sur le test de migration des leucocytes du sang périphérique, nouveau test d'hypersensibilité applicable à l'homme. Ann. Med. Intern. 1970, 121, 249.
- 168 - NATHAN (C.F.), KARNOVSKY (M.L.), DAVID (J.R.).- Alterations of macrophage functions by mediators from lymphocytes. J. Exp. Med. 1971, 133, 1356.
- 169 - NEVILL (W.A.), FRANK (D.S), TREPKA (R.D.) J. Org. Chem. 1962, 27, 422.
- 170 - NEWBOULD (B.B.).- Brit. J. Pharmacol. 1963, 21, 127 in TARZIA (G.) et coll. - Eur. J. Med. Chem. 1976, n° 3, 11, 263-270.
- 171 - OPELZ (G.), TERASAKI (P.I.), HIRATA (A.A.).- Suppression of lymphocyte transformation by aspirin. Lancet 1973, 7827, 478-80.
- 172 - ORG. SYNTHESSES Coll. vol. 3, 1955, 213, Coll. Vol. 4, 1963, 288.
- 173 - OSSELAERE (J.P.) - Pyridopyrimidines : préparation et essais. Arzn. Forsch. d'après LAPIERE dans Actual. de chimie thérapeutique 3ème série EDIFOR Edit. Paris 1975.
- 174 - PANTALONE (R.M.), PAGE (R.C.).- Lymphokine-induced production and release of lysosomal enzymes by macrophages. Proc. Nation. Acad. Sci. USA 1975, 72, n° 6, 2091-2094
- 175 - PANUSH (R.S.), ANTHONY (C.R.).- Effects of acetylsalicylic acid on normal human peripheral blood lymphocytes (inhibition of mitogen and antigen stimulated incorporation of tritiated thymidine) Clin. Exp. Immunol. 1976, 23, 114-125.

- 176 - PAPAGEORGIOU (P.S.), HENLEY (W.L.), GLADE (P.R.).- Production and characterization of migration inhibitory factors (MIF) of established lymphoid and non-lymphoid cell lines.
The Journal of immunology , vol. 108, february 1972, n° 2.
- 177 - PAPERMASTER (BEN W.), HOLTERMANN (O.A.), KLEIN (E.), PARMETT (S.), DOBKIN (D.), LAUDICO (R.), DJERASSI (I.).- Lymphokine properties of a lymphoid cultured cell supernatant fraction active in promoting tumor regression.
Clinical immunolog and immunopathology january 1976, vol. 5, n° 1, p. 48.
- 178 - PAYARD (M.), PARIS (J.), ESPINASSE (M.), FOUSSON (C.), BASTIDE (J.).- Dérivés N aminométhylés de quelques acides hydroxamiques à visée anti-inflammatoire.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 2, 125-128.
- 179 - PEARSON (C.M.), WOOD (F.D.).- Studies of arthritis and other lesions induced in rats by the injection of mycobacterial adjuvant. VII - Pathologic details of the arthritis and spondylitis.
Amer. J. Path. 1963, 42, 73.
- 180 - PELTIER - Le complément (chapitre 8) p. 202
in BACH (J.F.) Immunologie
Flammarion Medecine Sciences, Paris 1976.
- 181 - PHELPS (P.), Mc CARTY (D.J.).- Suppressive effects of indomethacin on crystal-induced inflammation and neutrophilic mobility.
J. Pharm. Exp. Ther. 1967, 158, 546-58.
- 182 - PHILLIPS (H.J.) - Dye exclusion tests for cell viability.
Academic Press New York 1973, p. 406.
- 183 - PICK (E.) et MANHEIMER (S.).- The mechanism of action of soluble lymphocytic mediators. II - Modification of macrophage migration and migration inhibitory factors action by drugs, enzymes, and cationic environment.
Cell. Immunol. 1974, 11, 30.
- 184 - PITARCH (L.), CORONAS (R.), MALLOL (J.).- Etude chimique et pharmacologique d'une série de pyridazones substituées.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 6, 644-50.
- 185 - PITTA Da ROCHA (I.), BOUCHERLE (A.), LUU-DUC (C.).- Esters de qq's dérivés de l'acide cinnamique. IV - Esters cyano-2 hydrocinnamiques substitués.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 4, 462-464.
- 186 - PLOQUIN (J.), SPARFEL (L.), LE BAUT (G.), FLOCH (R.), WELIN (L.), PETIT (J.Y.), HENRY (N.).- Pyrophtalones . II - Synthèse et activité pharmacodynamique des pyrophtalones : influence des substituants sur le noyau pyridyle.
Eur. J. Med. Chem., 1974 , 9, (5), 519-526.

- 187 - PLOQUIN (J.), SPARFEL (L.), LE BAUT (G.), FLOCH (R.), WELIN (L.), PETIT (J.Y.), HENRY (N.).- Pyrophtalones III - Propriétés des γ pyrophtalones.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 5, 526-33.
- 188 - PODESTA (M.), AUBERT (D.), FERRAND (J.C.).- Contribution à l'étude pharmacologique de thiénoypyridines et d'analogues furanniques.
Eur. J. Med.Chem. 1974, 9, n° 5, p. 487-490.
- 189 - POLICARD (P.) et BESSIS (M.).- Essai de classification des expansions cytoplasmiques observées sur des cellules vivantes.
R. Hemat. 1952, 7, 543.
- 190 - PRESANT (C.A.), PARKER (S.).- Surface alterations in calf lymphocytes oxydized by sodium periodate.
The Journal of biological chemistry, april 10 1976, vol. 251, n° 7, 1864.
- 191 - PROST (M.), URBAIN (M.), SCHUMER (A.), HOUBEN (C.), MEERBEECK (C. Van), COLOT (M.), DIRKS (M.), CHARLIER (R.).- Dérivés de la décahydroquinoléine III - Esters des alkynyl-4 alkényl-4 et alkyl-4 décahydroquinolinols-4 N substitués.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 3, 231-236.
- 192 - PROST (M.), URBAIN (M.), SCHUMER (A.), HOUBEN (C.), MEERBEECK (C. Van) COLOT (M.), TORNAY (C.) et CHARLIER (R.).- Dérivés de la décahydroquinol-1'ine. V (1) (ω -benzoyl-alkyl-1 alkyl-4 décahydroquinolinols, esters et dérivés apparentés.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 3.
- 193 - RAWSON (A.J.), HOLLANDER (J.L.), QUISMORIO (F.P.) et ABELSON (N.M.).- Experimental arthritis in man and rabbits dependent upon serum anti-globulin factors.
Ann. NY Acad.Sci. 1969, 168, 188.
- 194 - RAYNAUD (G.), GOURET (C.), BOUNIOL (M.J.), MAZADIER (M.), ANTON (G.).- Dérivés de la tétrahydrooxazine (1,3) thione 2. II - Etude pharmacologique.
Eur. J. Med. Chem. 1976, 11, n° 1, 75-80.
- 195 - REBUCK (J.W.), CROWLEY (J.H.).- A method for studying leukocytic functions in vivo.
Ann. New York Acad. Sci. 1955, 59, 757.
- 196 - REMOLD (H.G.), WARD (P.), DAVID (J.R.), - Characterization of migration inhibitory factor (MIF) and its separation from a chemotactic factor for monocytes.
Int. Arch. Allerg. 1971, 41, 16.
- 197 - Vème Rencontres Grenoble 16-18 septembre 1964 - Relation structure-activités antiinflammatoires et analgésiques de quelques dérivés d'aminoindazoles.
Chim. Ther. 1970, n° 1, 5, 24-31,

- 198 - RICH (A.R.), LEWIS (M.R.).- The nature of allergy in tuberculosis as revealed by tissue culture studies.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1932, 50, 115.
- 199 - RICHMOND (D.E.), DOAK (P.B.), and NORTH (J.D.K.).- Inhibition of leucocyte migration as an index of rejection in renal transplant recipients.
Clin. Exp. Immunol. 1973, 15, 17-25.
- 200 - RIFFAT (G.V.).- Que peut-on attendre de la thérapeutique par inhibiteur d'enzymes en rhumatologie ?
Entretiens de Bichat, Thérapeutique 1971, 296-298.
- 201 - ROBINSON (D.R.), LEVINE (L.).- Prostaglandin concentrations in synovial fluid in rheumatic diseases : action of indomethacin and aspirin.
in Prostaglandin synthetase inhibitors edited by H.J. ROBINSON and J.R. VANE , Raven Press , NEW YORK , 1974
- 202 - ROCHA E. , SILVA (M.) et GARCIA LEME (J.).- Chemical mediators of the acute inflammatory reaction.
Pergamon Press Ed. Oxford, 1972
(in BACH, Immunology, Flammarion Sciences 1976).
- 203 - ROCHANDEL (M.).- La détermination automatique des points de fusion dans l'identification et le contrôle de la pureté des médicaments.
Thèse Doctorat Université Pharmacie Lyon 1967.
- 204 - ROCKLIN (R.E.).- Products of activated lymphocytes : leukocytes inhibitory factor (LIF) distinct from migration inhibitory factor (MIF).
The Journal of Immunology 1974 , vol. 112, n° 4, 1461-1466.
- 205 - RAPPORT sur les Prostaglandines : "Les Prostaglandines" , rapport présenté au XXXXème congrès de Médecine de Dakar, 1-4 déc. 1975.
Masson et Cie Ed., Paris, 1976.
- 206 - ROITT (I.M.).- Immunologie - Mécanismes essentiels.
Simep, ed. 1975, Villeurbanne, (traduction française de J.F. DORE et J.J. BOURGOIN).
- 207 - ROOT (R.K.), NORDLUND (J.J.), WOLFF (S.M.).- Factors affecting the quantitative production and assay of human leukocytic pyrogen.
J. Lab. Clin. Med. 1970, 75, 679.
- 208 - ROSENBERG (S.A.), DAVID (J.R.).- Inhibition of leukocyte migration : an evaluation of this in vitro assay of delayed hypersensitivity in man to a soluble antigen.
The Journal of Immunology, décembre 1970, 105, n° 6.
- 209 - ROSENTHALE (M.E.), DERVINIS (A.), KASSARICH (J.), SINGER (S.).- Prostaglandins and antiinflammatory drugs in the dog knee joint.
J. Pharm. Pharmac. 1972, 24, 149-150.

- 210 - ROSSELS (G.), INION (H.), MATTEAZZI (J.R.), PEIREN (M.), PROST (M.), et DESCHAMS (M.), TURNAY (C.), COLOT (M.), CHARLIER (R.).- Indolizinyl-pyridyl cétones : synthèse et recherche d'effets antiinflammatoires et antalgiques.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 6, 579-584.
- 211 - ROTES-QUEROL (J.), MUNOZ-GOMEZ (J.), ROIG-ESCOFET (D.), RIBAS-SUBIROS (R.).
Le liquide rhumatoïde.
Rev. Rheum. 1971, 38, 117-122.
- 212 - RUBENS-DUVAL (A.), VILLIAUMEY (J.), KAPLAN (G.). - Les tentatives de reproductions expérimentales des polyarthrites rhumatismales.
Path. Biol. 1966, 14, 1084.
- 213 - RUBENS-DUVAL (A.), VILLIAUMEY (J.), KAPLAN (G.).- L'inflammation synoviale provoquée expérimentalement par des procédés immunologiques.
Rev. Rhum. 1969, 36, 427.
- 214 - RUTH-NETA and SALVIN (S.B.).- Cellular immunity in vitro : migration inhibition and phagocytosis.
Infect. Immun. 1971, 4, 697.
- 215 - RYDGREN (L.), SIMMINGSKÖLD (G.), BANDMANN (U.), NORBERG (B.).- The role of cytoplasmic microtubules in polymorphonuclear leukocyte chemotaxis. (evidence for the release hypothesis by means of time-lapse analysis of PMN movement relative to dot-like attractants).
Experimental cell research may 1976, 99, n° 2, 207-220
- 216 - SALVIN (S.B.), STEWART (S.), NISHIO (J.). - Activity in vitro of lymphocytes and macrophages in delayed hypersensitivity.
The Journal of Immunology sept. 1971, 107, n° 3, 655-662.
- 217 - SAXENA (P.N.).- Effect of drugs on early inflammatory reaction.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1960, CXXVI, n° 1-2, 228-237.
- 218 - SCHERER (J.), JANOFF (A.).- Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes : characterization of a mast cell rupturing component.
Lab. Invest. 1968, 18, 196-211.
- 219 - SCHWARTZ (D.).- Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Editions médicales Flammarion 1963, Paris.
- 220 - SENYK (G.), HADLEY (W.K.). In vitro correlates of delayed hypersensitivity in man : ambiguity of polymorphonuclear neutrophils as indicator cells in leukocyte migration test.
Infection and immunity, sept. 1973, 8, n° 3, 370-80.

- 221 - SHELLEY (W.B.) - Indirect Basophil degranulation test for allergy to penicillin and other drugs.
JAMA 1963, 184, 171.
- 222 - SOBORG (M.), BENDIXEN (G.) - Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensitivity.
Acta Med. Scandinavica 1967, 181, (2) 247-56.
- 223 - SOLNICA (J.) - Acquisitions récentes dans l'étude des liquides synoviaux.
Biologie médicale décembre 1971-janvier 1972, n° 1, 55-64.
- 224 - SOLNICA (J.), MITROVIC (D.), KAHN (M.F.) - L'intérêt de la mise en évidence des formations cristallines dans le liquide synovial. La différenciation morphologique et ultrastructurale des cristaux.
Sem. Hop. Paris 1967, 43, 2573-80.
- 225 - SOMOGYI (A.), SELYE (H.).
Arzn. Forsch. 1969, 19, 1977.
(cité par LAPIERE dans Actual. Chimie Thérap. 3ème série EDIFOR Ed. Paris 1975.)
- 226 - SOUILLE (G.) - Phagocytose et bactéricidie - Etude de l'activité phagocytaire et bactéricide des polynucléaires neutrophiles au cours de la leucémie lymphoblastique de l'enfant en rémission.
Ediprim, Lyon, nov. 1972.
- 227 - SPECTOR (W.G.), WILLOUGHBY (D.A.) - The effect of vascular permeability factors on the emigration of leukocytes.
J. Path. Bact. 1964, 87, 341-346.
- 228 - SPICKETT (R.G.W.), VEGA (A.), PRIETO (J.), MORAGUES (J.), MARQUEZ (M.), ROBERTS (D.J.) - Antiinflammatory and related pharmacological properties of amides of substituted arylalkanoic acids.
Europ. J. of Medicinal Chemistry 1976, 11, (n° 1) p. 7 à 12.
- 229 - STASTNY (P.), ZIFF (M.) - Inhibition of macrophage migration produced by polymorphonuclear leukocytes.
J. of Reticuloendoth. 1970, 7, 140-145.
- 230 - STEIN (G.) - Separation of human lymphoid cells by preparative cell electrophoresis. III - Studies on cells of lymphoid organs in hematological normal persons.
Biomedicine, mai 1976, 24, n° 2, 106-111.
- 231 - STEVENSON (R.D.) - Hydrocortisone and the migration of human leucocytes. An indirect effect mediated by mononuclear cells.
Clin. Exp. Immunol. 1973, 14, 417-426.
- 232 - STOSSEL (T.) - Phagocytosis.
New Engl. J. Med. 1974, 290, 774.

- 233 - SULLIVAN (T.J.), PARKER (K.L.), EISEN (S.A.), et PARKER (C.W.).- Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells . II - Studies on the relationship between intracellular cyclic AMP concentrations and histamine release. J. Immunol. 1975, 114/5, 1480-85.
- 234 - SYMONS (A.M.) et al.
Biochem. Pharmacol. 1969, 18, 2581
- 235 - TARZIA (G.), SCHIATTI (P.), SELVA (D.), FAVARA (D.), CERIANI (S.).- 4,5-dicarbamyl-2-aryl oxazoles synthesis and antiinflammatory properties. Eur. J. Med. Chem. 1976, n° 3, 11, 263-270.
- 236 - THOMSON (A.W.), WILSON (A.R.), CRUICKSHANK (W.J.), HORNE (C.H.W.). Evaluation of carrageenan as an immunosuppressive agent and mediator of intravascular coagulation. Biomedecine 1976, 24, mai 76, n° 2, 102-106.
- 237 - THUILLIER (J.), BESSIN (P.), GEOFFROY (F.), GODFROID (J.J.). Chim. Ther. 1968, 3, 53.
- 238 - THUNUS (L.), LAPIERE (C.L.).- Quelques dérivés de la (méthyl-4,pipérazinyl-1)-2 pyridine substituée en 3. Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, n° 1, 55-58.
- 239 - TOURAINÉ (J.L.), INCEFY (G.S.), TOURAINÉ (F.), RHO (Y.M.), GOOD (R.A.).- Differentiation of human bone marrow cell into T lymphocytes by in vitro incubation with thymic extracts. Clin. Exp. Immunol. 1974, 17, 151.
- 240 - TUBERGEN (D.G.), FELDMAN (J.D.), POLLOCK (E.M.), LERNER (R.A.).- Production of macrophage migration inhibition factor by continuous cell lines. The Journal of experimental medicine 1972, 135, 255-266.
- 241 - TURCK (J.L.)
Immunologie médicale 1971 (Masson)
- 242 - VALETTE (G.).- Médicaments organiques de synthèse (vol. III)
Masson, Paris 1970.
- 243 - VALONE (F.H.), AUSTEN (K.F.), GOETZL (E.J.). Inhibition by aspirin of the enhanced migration of human platelets in response to prostaglandin precursors. Immunol. Commun. 1975, 4/2, 139-148.
- 244 - VANE (J.R.).- Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol. 1971, 231, 232-235.

- 245 - VANE (J.R.) - Mode of action of aspirin and similar compounds.
in Prostaglandin synthetase inhibitors, edited by H.J. ROBINSON and
J.R. VANE, Raven Press New York 1974.
- 246 - VARGUES (R.). Immunologie clinique
1973.
- 247 - VERGNON (P.). Contribution à l'étude pharmacochimique des dérivés de
l'acétylcyclopropane, de l'acétyl 1-vinyl-2 cyclopropane et de son oxime.
Thèse Doctorat Etat Pharmacie 1972.
- 248 - VERGNON (P.), DREVON (B.).- Intérêt de l'étude de la cinétique de la fusion.
Lyon Pharm. 1974, 25 (5), 541-52.
- 249 - VERGNON (P.), DREVON (B.), LEGHEAND (J.).- Dérivés vinylcyclopropaniques
II - Pharmacologie de l'oxime de l'acétyl-1 vinyl-2 cyclopropane.
Eur. J. Med. Chem. 1974, 9, (1), 101-107.
- 250 - VERGNON (P.), DREVON (B.), ROCHANDEL (M.), - La détermination automatique
des points de fusion.
Bull. Travaux Soc. Pharm. Lyon 1968, XII, (3), 83-90.
- 251 - VERGNON (P.), GIRARD (J.P.), LEGHEAND (J.), GRANGER (R.), et DREVON (B.).-
Influence de la structure d'acides apparentés à l'acide cyclobutane
carboxylique sur leurs propriétés pharmacologiques.
Eur. J. Med. Chem. 1975, 10, n° 1, 65-71.
- 252 - VERGNON (P.), SINOU (M.), CUISINAUD (G.), DREVON (B.).- Dérivés vinyl-
cyclopropaniques. I - Physicochimie de l'oxime de l'acétyl-1 vinyl-2
cyclopropane.
Eur. J. Med. Chem. (chim. Ther.) 1974, 9, (1), 94-100.
- 253 - VISCHER (T.L.).- The differential effect of cyclic AMP on lymphocyte
stimulation by T or B cell mitogens.
Immunology 1976, 30, 735-739.
- 254 - WARD (P.A.).- Chemosuppression . The suppression of chemotaxis.
J. Exp. Med. 1966, 124, 209.
- 255 - WARD (P.A.), REMOLD (H.G.), DAVID (J.R.).- The production by antigen
stimulated lymphocytes of a leukoactive factor distinct from migration
inhibitory factor.
Cell Immunol. 1970, 1, 162.
- 256 - WARRINGTON (R.J.), BUEHLER (S.K.), ROBERTS (K.B.).- Inflammatory factors
produced by sensitized guinea-pig peripheral blood lymphocytes.
Experientia 1976, 32, n° 1, january 15. p. 110.

- 257 - WARRINGTON (S.K.), BUEHLER (K.B.), ROBERTS .- A comparison of the direct and indirect leukocyte migration tests in man.
Journal of Immunological methods 1976, 10, 133-141.
- 258 - WEINER (R.), ALTURA (B.M.).- Serotonin-bradykinin synergism in the mammalian capillary bed.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1967, 124, 2, 494-497.
- 259 - WEISSMAN (G.), SPILBERG (I.), KRAKAUER (K.).- Arthritis induced in rabbits by lysates of granulocyte lysosomes.
Arthr. and Rheum. 1969, 12, 103-118.
- 260 - WEISSMAN (G.), ZURIER (R.B.), PFIELER (P.), GOLDSTEIN (I.).- Mechanisms of lysosomal enzyme release from leucocyte exposed to immune complexes and other particles.
J. Exp. Med. 1971, 134, 149s-165s.
- 261 - WESTON (W.L.), MANDEL (M.J.), YECKLEY (J.A.), KRUEGER (G.G.), CLAMAN (H.N.)
Mechanism of cortisol inhibition of adoptive transfer of tuberculin sensitivity.
J. Lab. Clin. Med. USA (1973), 82, n° 3, 366-71.
- 262 - WILKINSON (P.C.).- Chemotaxis and inflammation.
Churchil Livingstone Ed. Edinburgh 1974.
(cité dans BACH J.F. - Immunologie, Flammarion Sciences 1976).
- 263 - WINTER (C.A.).- International symposium on non-steroidal antiinflammatory drugs.
Milan 1964.
S. GARATTINI and N.M.E. Dukes Ed. Excerpta Medica Foundation Amsterdam 1965, p. 190.
- 264 - WINTER (C.A.), RISLEY (E.A.), NUSS (G.W.).
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 111, 544
in TARZIA G. et coll.
Eur.J.Med. Chem. 1976 (n° 3), 11, 263-270.
- 265 - YOSHIDA (T.), JANEWAY (C.A.), PAUL (J.R. and W.E.).- Activity of migration inhibitory factor in the absence of antigen.
The Journal of Immunology août 1972, 109, n° 2.
- 266 - ZEYA (H.I.), SPITZNAGEL (J.K.).- Cationic protein-bearing granules of polymorphonuclear leukocytes.
Science 1969, 163, 1069-1075.
- 267 - ZURIER (R.B.), BALLAS (K.).- Suppression of adjuvant arthritis.
Arthritis and rheumatism 1973 a, 16, 251-58.
- 268 - ZURIER (R.B.), HOFFSTAIN (S.), WEISMAN (F.).- Suppression of acute and chronic inflammation in adrenalectomized rat by pharmacological amounts of prostaglandins.
Arthritis and rheumatism 1973 b, 16, 606-618.
- 269 - Publication à paraître.

— TABLE DES MATIERES —

Introduction générale	1
Plan général	2
<u>Première partie : Etude bibliographique</u>	5
A - L'inflammation : Le processus inflammatoire	6
I - Introduction	6
I.1 - Définition de l'inflammation	6
I.2 - Etiologie de l'inflammation	6
I.3 - Données majeures sur les mécanismes de la réponse tissulaire	7
II - Mécanismes contrôlant les modalités de la réponse tissulaire	8
II.1 - Les lysosomes	8
II.2 - Les médiateurs chimiques	15
II.3 - Les prostaglandines	22
II.4 - Facteur XII Hageman	31
II.5 - Système du complément sérique	34
B - Les leucocytes dans l'étude de l'inflammation	38
I - Généralités sur les leucocytes	38
II - Migration leucocytaire	41
C - Chimie des antiinflammatoires	50
I - Classification	50
II - Structures	51
III - Orientation des recherches chimiques actuelles	55
<u>Deuxième partie : Recherches personnelles</u>	60
I - Chimie des antiinflammatoires cyclobutaniques	64
II - Mesure in vitro de l'activité antiinflammatoire	68
III - Ester phénolique cyclobutane carboxylique de l'acide salicylique	106
IV - Inversion d'action possible de l'acide acétyl-salicylique	113

V - Mesure in vivo de l'activité antiinflammatoire	116
VI - Discussion des résultats et conclusions	128
<u>Annexe</u> :	135
A - Liste des structures chimiques des médicaments anti- inflammatoires	138
Remarques préliminaires	135
Médicaments inscrits à l'Index Nominum	138
Liste complémentaire	149
B - Lexique des termes et sigles utilisés	150
<u>Bibliographie</u>	162
<u>Table des Matières</u>	185

